

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

**Η αποτελεσματικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα;
Μετα-ανάλυση**

ΜΑΡΑΝΤΙΔΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

Μέλη τριμελούς επιτροπής
Δημοσθένης Παναγιωτάκος, Καθηγητής
Κωνσταντίνος Τσίγκος, Καθηγητής
Ανδριάννα Καλιώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια (επιβλέπουσα)

Αθήνα, 2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
1α.	Λέξεις κλειδιά	4
1β.	Summary	5
1γ.	Key words	6
2.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
2.1	Γενικά	7
2.2	Θεραπευτική αντιμετώπιση	8
2.3	Ω-3 λιπαρά οξέα	9
2.4	Ανταγωνισμός Ω-3/Ω-6 λιπαρών οξέων	10
2.5	Ω-3 λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακή νόσος	11
2.6	Ω-3 λιπαρά οξέα και αντιφλεγμονώδης δράση	13
2.7	Οξείδωση PUFA	14
2.8	Η γενετική βάση της αυτοανοσίας	15
3.	ΣΚΟΠΟΣ	18
4.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	19
5.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	26
6.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	34
7.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	37

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (rheumatoid arthritis, RA) είναι μία χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος των χόνδρων, των οστών και των αρθρώσεων. Η φλεγμονή εκδηλώνεται με οίδημα, άλγος, δυσλειτουργία, πρωινή ακαμψία, οστεοπόρωση, απώλεια μυϊκής μάζας και παραμόρφωση των άκρων. Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η διήθηση των T-λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων και των B-λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα. Ταυτόχρονα, η δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων, ο πολλαπλασιασμός των υμενικών κυττάρων και η διέγερση των χονδροκυττάρων επάγουν την έκκριση ενζύμων, εικοσανοϊδών και φλεγμονωδών κυτταροκινών που οδηγούν τελικά σε ιστική αλλοίωση. Η λήψη μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων αποτελεί την κύρια φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με RA.

Η παθογένεια της νόσου είναι ακόμη άγνωστη, ωστόσο υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι έχει γενετικό υπόβαθρο. Ο κίνδυνος εμφάνισης αλλά και η σοβαρότητα της RA σχετίζονται με τα γονίδια του κύριου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC) τάξης II, τα οποία εκφράζουν στον άνθρωπο τις πρωτεΐνες “human leukocyte antigens” (HLA) τάξης II που με τη σειρά τους συμμετέχουν στην αντιγονοπαρουσίαση.

Είναι πλέον επιβεβαιωμένο ότι το αραχιδονικό οξύ, ένα ω-6 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ, εμπλέκεται στο μονοπάτι επαγωγής της φλεγμονής στην RA διαμέσου της παραγωγής των φλεγμονωδών μορίων, των εικοσανοϊδών. Κάποια σχήματα αγωγής της νόσου στοχεύουν στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος. Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, εικοσαπενταενοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA) και εικοσιδυαεξαενοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid, DHA) που απαντώνται κυρίως στα λιπαρά ψάρια και τα ιχθυέλαια, φαίνεται να μειώνουν το κυτταρικό περιεχόμενο του αραχιδονικού οξέος και τελικά το σχηματισμό των εικοσανοϊδών. Πολυάριθμες είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα επηρεάζουν ευνοϊκά την ανοσολογική απόκριση των δενδριτικών κυττάρων και των T κυττάρων, καθώς και την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών και των δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS). Δοκιμές σε ζωικά πρότυπα δείχνουν ότι τα ιχθυέλαια περιορίζουν την εξέλιξη της νόσου, ενώ από τις αρχές της δεκαετίας '80 ξεκίνησαν να δημοσιεύονται και οι πρώτες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με RA.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μετα-ανάλυση όλων των δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (randomized controlled trials, RCT) της υπάρχουσας βιβλιογραφίας στην εξέλιξη της RA. Στη μετα-ανάλυση περιλαμβάνονται όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα και οι οποίες

διερεύνησαν την από του στόματος πρόσληψη των ω-3 λιπαρών οξέων σε δείκτες εξέλιξης της RA: πρωινή ακαμψία (early morning stiffness, EMS), αριθμός πρησμένων σημείων (swollen count, SC), αριθμός ερεθισμένων αρθρώσεων (tender counts, TC), γενική αξιολόγηση ασθενούς (patient global assessment, PatGa), κλινική αξιολόγηση ασθενούς (physician global assessment, PhyGA), κλίμακα άλγους (pain scale, PS), σκορ ενεργότητας της νόσου-28 (disease activity score 028, DAS28), ενεργότητα ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Ritchie Articular Index, RAI), ρευματοειδής παράγοντας (rheumatoid factor, RF), ερωτηματολόγιο αξιολόγησης γενικής υγείας (Health Assessment Questionnaire, HAQ), δύναμη κρατήματος (GS), δύναμη κρατήματος μόνο του δεξιού χεριού (RGS), δύναμη κρατήματος μόνο του αριστερού χεριού (LGS), χρόνος που περνά μέχρι να κουραστούν (Time To Fatigue), σωματικό βάρος (bodyweight, BW), χρόνος πήξης αίματος (bleeding time), λευκοτριένιο B4 (leukotriene B4, LTB4), αιμοσφαιρίνη (haemoglobin, Hb), ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (erythrocyte sedimentation rate, ESR), ινωδογόνο (fibrinogen), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ιντερλευκίνη-1 (interleukin-1, IL-1), ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6, IL-6), παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha), τριακυλογλυκερόλες (triglycerols, TG), ολική χοληστερόλη (total cholesterol, TC), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (low density lipoprotein, LDL) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (high density lipoprotein, HDL).

Μεθοδολογία

Για την αναζήτηση των άρθρων στη βιβλιογραφία χρησιμοποιήθηκε η μηχανή αναζήτησης “Pubmed” περιλαμβάνονταςόλες τις μελέτες έως και 10 Ιανουαρίου του έτους 2016. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: “fish oils, fatty acids, omega-3 fatty acids, polyunsaturated fatty acids, diet και rheumatoid arthritis”. Βρέθηκαν 2815 άρθρα. Ακολούθως, λαμβάνοντας υπόψη τα κριτήρια της αγγλικής γλώσσας και της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης σε ανθρώπους, το σύνολο των άρθρων συρρικνώθηκε στα 378. Από αυτά αποκλείστηκαν τα 358 διαβάζοντας μόνο την εισαγωγή ή τον τίτλο του άρθρου θέτοντας κριτήρια όπως την από του στόματος λήψη ω-3 λιπαρών οξέων, την ελάχιστη διάρκεια της μελέτης για 3 μήνες ή τη διατήρηση της φαρμακευτικής αγωγής καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο StataTM.

Αποτελέσματα

Τελικά, στη μετα-ανάλυση περιλαμβάνονται 20 τυχαιοποιημένες μελέτες, όπου συμμετείχαν 740 ασθενείς με RA στην ομάδα παρέμβασης και 627 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Η από του στόματος πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων βρέθηκε να βελτιώνει σημαντικά την πρωινή ακαμψία ($p=0.003$), τον αριθμό των ερεθισμένων αρθρώσεων ($p=0.005$), την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων ($p=0.049$), την κλίμακα άλγους ($p=0.045$), την κατάσταση γενικής υγείας-HAQ ($p=0.01$), την ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας-RAI ($p = 0.000$), καθώς

και τα τριγλυκερίδια αίματος ($p=0.012$). Στους νέους φλεγμονώδεις δείκτες (IL-6 και LTB4) που αναλύθηκαν δε φάνηκε σημαντική επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μετα-ανάλυση περιέχει τις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και αποτελεί τη μοναδική μελέτη που περιλαμβάνει δείκτες φλεγμονής. Από το σύνολο των αποτελεσμάτων επιβεβαιώνονται τα ευρήματα των προηγούμενων αναλύσεων, επιπλέον φαίνεται η επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων στα λιπίδια του αίματος των ασθενών με RA.

1α. Λέξεις κλειδιά

ιχθυέλαια, ωμέγα 3 λιπαρά οξέα, διατροφή, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ρευματοειδής αρθρίτιδα

1β. SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory condition that manifests in multiple joints in the body. This inflammation usually affects the lining of the joints (synovial membrane), but can also affect other organs. This inflamed joint lining leads to erosions of the cartilage and bone causing sometimes joint deformity. Pain, swelling and redness are common joint symptoms. Pathogenesis of RA is still unknown, but it is believed to result from a faulty immune response. RA can begin at any age causing fatigue and prolonged stiffness after rest. There is no cure for RA, but effective drugs are increasingly available to treat RA and prevent deformed joints. In addition to medications and surgery, scientifically-proven self-management approaches (techniques that people use to manage their condition on a daily basis and pursue the activities important to them, such as exercise), can reduce pain and disability.

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) include two series of fatty acids: n-6 and n-3 series. PUFAs are known for the following biological activities: maintaining cell-membrane fluidity, inhibiting inflammatory processes, decreasing secretion of pro-inflammatory cytokines by monocytes/macrophages, decreasing susceptibility to ventricular rhythm disorders of the heart, improving functions of vascular endothelial cells, inhibiting blood platelet aggregation and decreasing triglyceride synthesis in the liver. Arachidonic acid (ARA) is converted to prostanoids series 2 (PGE₂, PGI₂, TXA₂) and leukotrienes series 4 (LTB₄, LTC₄, LTD₄) which are endowed with pro-inflammatory potential and are able to induce platelet aggregation and vasoconstriction. The metabolism of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) gives prostanoids series 3 (PGE₃, PGI₃, TXA₃) and leukotrienes series 5 (LTB₅, LTC₅, LTD₅); this group of eicosanoids shows anti-inflammatory, antiplatelet and antiarrhythmic properties.

The purpose of the present study was to conduct a meta-analysis of all published randomized controlled trials (RCT) of the existing literature on the progression of RA after consuming n-3 fatty acids. The meta-analysis included all randomized clinical trials published in the English language, which investigated the oral intake of n-3 fatty acids in RA markers: early morning stiffness (EMS), swollen count (SC), tender count (TC), patient global assessment (PatGa), physician global assessment (PhyGA), pain scale, disease activity score 028 (DAS28), Ritchie Articular Index (RAI), rheumatoid factor (RF), health assessment questionnaire (HAQ), grip strength (GS), right grip strength (RGS), left grip strength (LGS), time to Fatigue, body weight, bleeding time, leukotriene B₄ (LTB₄), haemoglobin (Hb), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, C-reactive protein (CRP), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis

factor-alpha (TNF-alpha), triacylglycerols (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL).

The engine "Pubmed" was used for the article searching and all studies up to January 1st of the year 2016 were included. The key words used were "fish oils, fatty acids, omega-3 fatty acids, polyunsaturated fatty acids, diet and rheumatoid arthritis " resulting in 2815 articles. Accepting only the randomized clinical trials conducted on humans and written in the English language, the article number shrank to 378. A total of 358 articles were then excluded only by reading the introduction/title of the article or setting further criteria for inclusion (the oral intake of n-3 fatty acids, the minimum duration of the study for three months and the maintenance of medication throughout the course of the investigation. For data analysis the statistical Stata™ package was used.

Finally, 20 randomized trials were included in the meta-analysis involving 740 RA patients in the intervention group and 627 RA patients in the control group. The oral intake of n-3 fatty acids has been found to significantly improve the morning stiffness ($p = 0.003$), the number of tender joints ($p = 0.005$), the erythrocyte sedimentation rate ($p = 0.049$), the pain scale ($p = 0.045$), the HAQ ($p = 0.01$), RAI ($p = 0.000$), as well as blood triglycerides ($p = 0.012$). Taking into account the inflammatory markers analyzed for the first time (IL-6, and LTB₄), no significant effects were found.

This meta-analysis contains more randomized trials of the literature compared to previous ones and it is the only study analyzing inflammation markers. All the results confirmed the findings of previous meta-analysis studies, but for the first time a beneficial effect of n-3 fatty acids on blood lipids in RA patients was found.

1y. Key words

fish oils, fatty acids, omega-3 fatty acids, polyunsaturated fatty acids, diet

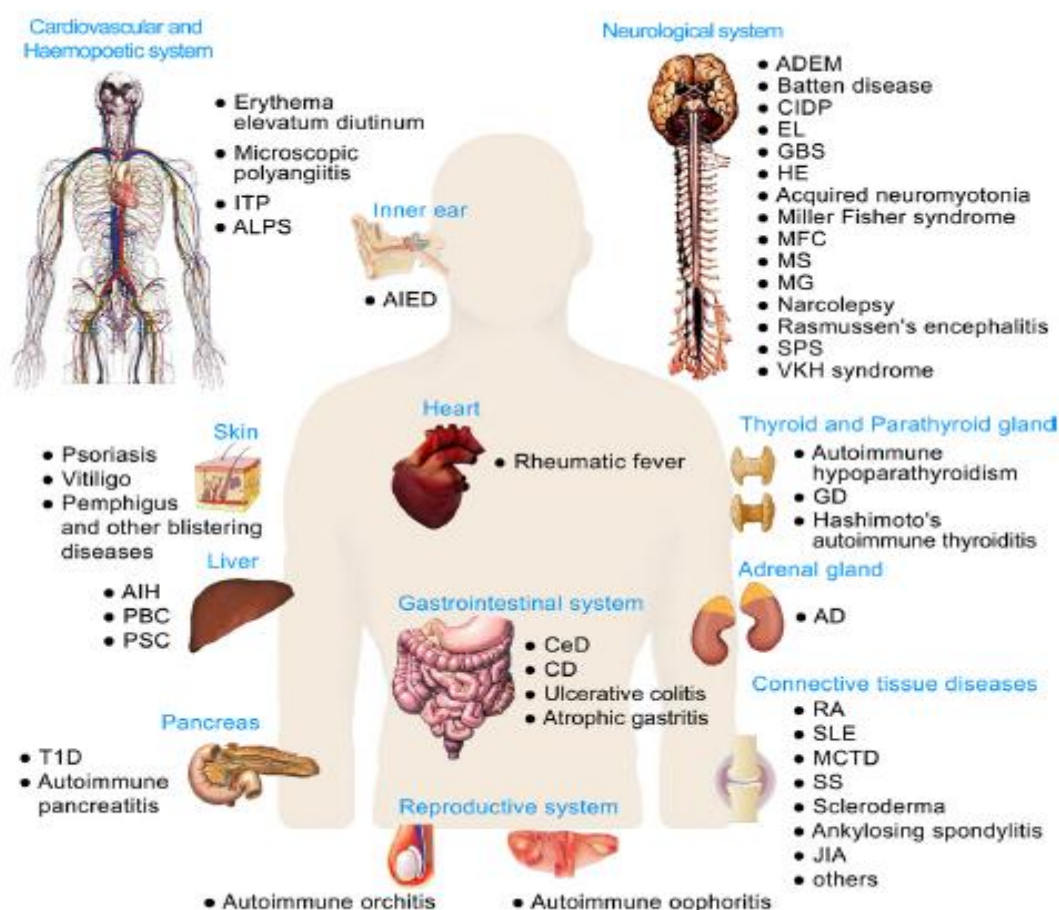
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1 Γενικά

Ο όρος αρθρίτιδα χρησιμοποιείται για να περιγράψει περίπου 100 ρευματικές ασθένειες. Επηρεάζει τις αρθρώσεις και τους παρακείμενους ιστούς και είναι συχνότερη στις γυναίκες.

Είναι η συνηθέστερη μορφή αναπηρίας στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και εμφανίζεται σε όλες τις φυλές¹. Τέσσερις κοινοί τύποι αρθρίτιδας είναι η οστεοαρθρίτιδα, η ινομυαλγία, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA)².

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης ασθένεια των χόνδρων, των οστών και των αρθρώσεων, που προσβάλλει κυρίως τις μικρές αρθρώσεις του χεριού και του ποδιού. Ανήκει στις αυτοάνοσες ασθένειες στις οποίες τα αντισώματα του οργανισμού και τα Τ κύτταρα αντιδρούν στα αυτό-αντιγόνα που εδρεύουν σε ένα συγκεκριμένο ιστό. Υπάρχει πληθώρα αυτοάνοσων ασθενειών).



Εικόνα 1. Οργανο-ειδικές και αυτοάνοσες ασθένειες³

Η RA είναι μια καταστρεπτική πολυαρθρίτιδα που εμφανίζεται συνήθως συμμετρικά⁴. Επηρεάζει περίπου το 0.5-1% του πληθυσμού, με τις γυναίκες να έχουν 2 έως 3 φορές περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από ότι οι άντρες. Παρόλο που η πορεία της νόσου μπορεί να διαφέρει στο χρόνο, αλλά και ανάμεσα στα άτομα, τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν πόνο στις αρθρώσεις, οίδημα, πρωινή ακαμψία, κούραση και φλεγμονή, οδηγώντας έτσι σε τραυματισμό των αρθρώσεων και σε αρθρικές παραμορφώσεις. Όλα αυτά επιφέρουν τελικά μια αυξανόμενη αναπηρία, η οποία χειροτερεύει σε ποσοστό 0.6% το χρόνο⁵.

2.2. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Ο ρευματολόγος είναι αυτός που προσαρμόζει τη θεραπεία, ώστε να ανταποκρίνεται στα συμπτώματα και τη σοβαρότητα της νόσου. Ο κλινικός μπορεί να χρειαστεί να δοκιμάσει αρκετές διαφορετικές θεραπείες πριν βρει αυτήν που είναι κατάλληλη για τον κάθε ασθενή και μπορεί να περιλαμβάνει:

- φάρμακα,

- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non Steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

- κορτικοστεροειδή φάρμακα ή ενέσεις

- αντιρρευματικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (Disease Modifying Antirheumatic drugs, DMARDs)

- βιολογικά DMARDs

- άσκηση, για να διατηρούνται εύκαμπτες οι αρθρώσεις και δυνατοί οι μυς, ανάλογα με την περίπτωση και ικανότητα του ασθενούς⁶.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η σωματική αδράνεια αυξάνει την πιθανότητα αϋπνίας^{7, 8} και έχει συσχετιστεί με την κατάθλιψη⁹⁻¹¹, η οποία αποτελεί κοινό πρόβλημα στους ενήλικες με αρθρίτιδα γενικότερα. Η παρέμβαση μέσω της σωματικής άσκησης θεωρείται μια αποτελεσματική, χωρίς τη χρήση φαρμάκων μέθοδος θεραπείας για τη βελτίωση του ύπνου σε υγιείς και σε κλινικούς πληθυσμούς¹²⁻¹⁵. Επίσης, έχει βρεθεί πως η άσκηση βελτιώνει την καρδιοαναπνευστική αντοχή, τη μυϊκή δύναμη και τη σωματική λειτουργικότητα^{16, 17}, καθώς και την ποιότητα ζωής¹⁸ σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

- ω-3 λιπαρά οξέα, είναι το εικοσαπενταενοϊκό (EPA20:5ω-3), το εικοσιδυαεξαενοϊκό οξύ (DHA, 22:6ω-3) και το α-λινολενικό οξύ ((ALA, 18:3ω-3), ALA). Ανήκουν στα πολυακόρεστα

λιπαρά οξέα (PUFA-polyunsaturated fatty acids) και επειδή ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να τα συνθέσει, πρέπει να τα προσλαμβάνει μέσω της τροφής.

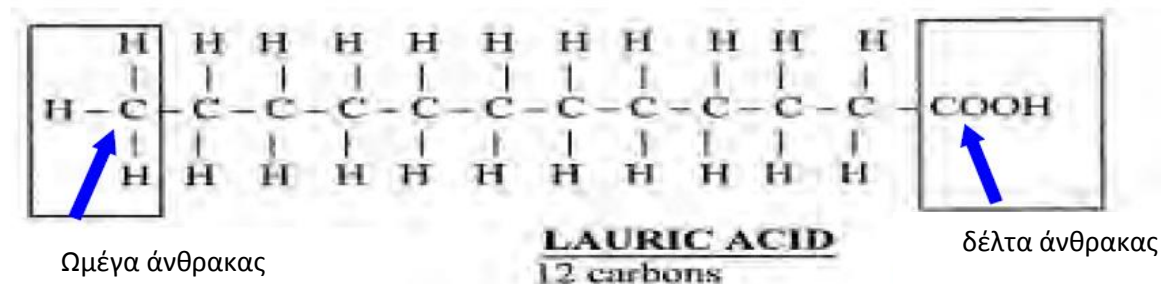
Πλούσιες τροφές σε ω-3 λιπαρά οξέα είναι ο σολομός, η σαρδέλα και η ρέγκα. Σημαντικές πηγές ω-3 λιπαρών οξέων φυτικής προέλευσης είναι το ο λιναρόσπορος, το σουσάμι, το σπανάκι, οι σπόροι της μουστάρδας και οι μη επεξεργασμένοι ξηροί καρποί όπως τα καρύδια, τα αμύγδαλα και τα φιστίκια. Τις τελευταίες δεκαετίες ιδιαίτερο ενδιαφέρον προσέελκυσε ο ρόλος των ω-3 λιπαρών οξέων, στην πρόληψη και αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και φαίνεται πως πιθανά έχουν άμεση σχέση με τη μείωση της φλεγμονής και την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα¹⁹⁻²³.

Τα ω-3 λιπαρά οξέα μέσω διαφόρων μηχανισμών μπορούν να επηρεάσουν τις λειτουργίες του κυττάρου και ελαττώνουν τη φλεγμονή, μειώνοντας έτσι τον πόνο και τα συμπτώματα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα²⁴.

Αντίθετα, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που έγινε σε Κορεάτες το 2013, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα με ω-3 λιπαρά οξέα δεν έχουν σημαντική επίδραση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ωστόσο, οι ασθενείς που ζύγιζαν πάνω από 55kg φάνηκε να μειώνουν σημαντικά τα NSAID και τα επίπεδα λευκοτριενίου (LTB₄). Οι ασθενείς αυτοί καταναλώνουν περίπου 60g/ημέρα ψαριού στην καθημερινή τους διαίτα και συμπεραίνεται πως αυτοί οι ασθενείς δεν λαμβάνουν επιπλέον οφέλη από τα συμπληρώματα ω-3 PUFA²⁵.

2.3 Ω-3 λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα είναι καρβοξυλικά οξέα και χωρίζονται σε κορεσμένα και ακόρεστα. Τα λιπαρά οξέα με μόνο απλούς δεσμούς ονομάζονται κορεσμένα και όλοι οι άνθρακες της αλυσίδας του μορίου είναι συνδεδεμένοι με δύο άτομα υδρογόνου εκτός από τον άνθρακα της καρβοξυλικής ομάδας που δεν ενώνεται με κανένα και τον άνθρακα στο άλλο τέλος της αλυσίδας (ωμέγα άνθρακας) που είναι ενωμένος με τρία άτομα υδρογόνου (μεθυλομάδα)²⁶.



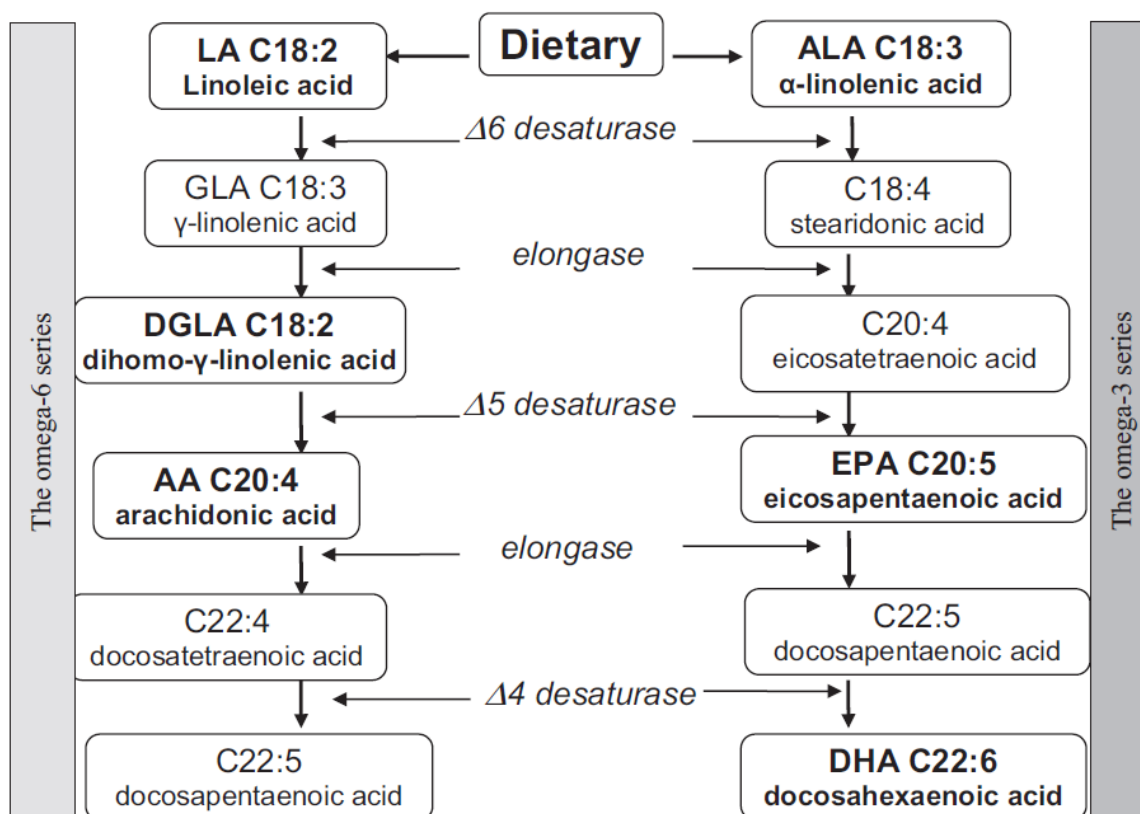
Εικόνα 2. Δωδεκανοϊκό οξύ

Ανάλογα με τον αριθμό των ατόμων άνθρακα που ξεκινούν από το ωμέγα άκρο του λιπαρού οξέως έως το διπλό δεσμό, διακρίνουμε 3 ομάδες λιπαρών οξέων τα ωμέγα 3, τα ωμέγα 6 και τα ωμέγα 9 λιπαρά οξέα.

2.4 Ανταγωνισμός Ω-3/Ω-6 λιπαρών οξέων

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει την ικανότητα να παράγει τα περισσότερα από τα λιπαρά που χρειάζεται όπως τη χοληστερόλη, κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα. Υπάρχουν όμως δύο λιπαρά οξέα για τα οποία ο οργανισμός δεν μπορεί να προβεί στη *de novo* βιοσύνθεσή τους, αλλά μπορεί χρησιμοποιώντας αυτά ως υπόστρωμα να βιοσυνθέσει πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μεγαλύτερων ανθρακικών αλυσίδων. Αυτά είναι το **λινελαϊκό οξύ (LA)** και το **άλφα-λινολενικό οξύ (ALA)**. Το LA αποτελείται από 18 άτομα άνθρακα με δύο διπλούς δεσμούς και είναι ένα ω-6 λιπαρό οξύ, ενώ το ALA αποτελείται και αυτό από 18 άτομα άνθρακα, αλλά με τρεις διπλούς δεσμούς και είναι ένα ω-3 λιπαρό οξύ.

Η βιομετατροπή τόσο του LA σε αραχιδονικό οξύ (AA) όσο και των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μεταξύ τους γίνονται από την ίδια ομάδα ενζύμων με αποτέλεσμα να υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ των δυο κατηγοριών που εδράζονται στα μικροσώματα του ενδοπλασματικού δικτύου ή στα μιτοχόνδρια. Το αραχιδονικό οξύ, εμπλέκεται στο μονοπάτι επαγωγής της φλεγμονής στην RA διαμέσου της παραγωγής των φλεγμονωδών μορίων, των εικοσανοϊδών. Η χορήγηση μεγάλης ποσότητας ω-6 λιπαρών οξέων με την τροφή μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη σύνθεση των EPA και DHA από τα ω-3 λιπαρά οξέα. Επιπρόσθετα, τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να μειώνουν το κυτταρικό περιεχόμενο του αραχιδονικού οξέος και τελικά το σχηματισμό των εικοσανοϊδών. Τα εικοσανοειδή περιλαμβάνουν τρεις ομάδες δομικά συγγενών ενώσεων: τις προσταγλανδίνες, τα λευκοτριένια και τις θρομβοξανές.



Εικόνα 3. Μονοπάτια της βιοσύνθεσης των ω-3 και ω-6 ακόρεστων λιπαρών οξέων²⁷

Έτσι το LA (9,12-δεκαοκτωδιενοϊκό οξύ) μετατρέπεται σε 6,9,12-δεκαοκτωτριενοϊκό οξύ (GLA) και το τελευταίο σε DGLA (8,11,14-εικοσιτριενοϊκό οξύ) και ακολούθως σε AA (5,8,11,14-εικοσιτετραενοϊκό οξύ), ενώ το ALA (9,12,15--δεκαοκτωτριενοϊκό οξύ) μετατρέπεται σε EPA (εικοσιπενταενοϊκό οξύ) στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων και αυτό σε DHA (εικοσιδυο-4,7,10,13,16,19-εξαενοϊκό οξύ) στα υπεροξειδιοσώματα²⁸. Το GLA και το ALA είναι ισομερή μόρια, με το πρώτο όμως να είναι ωμέγα 6 και το δεύτερο ωμέγα 3.

Μετά τους ανωτέρω βιοχηματισμούς στο ήπαρ, τα PUFA μεταφέρονται στους ιστούς, όπου χρησιμεύουν ως δομικά συστατικά των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, διεργασία η οποία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της δομής, της ρευστότητας και της λειτουργικότητας των μεμβρανών. Το ένζυμο δεσατουράση είναι κοινό για το πρώτο στάδιο των βιομετασχηματισμών των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων, οπότε το LA και το ALA ανταγωνίζονται για τη λειτουργία του²⁷.

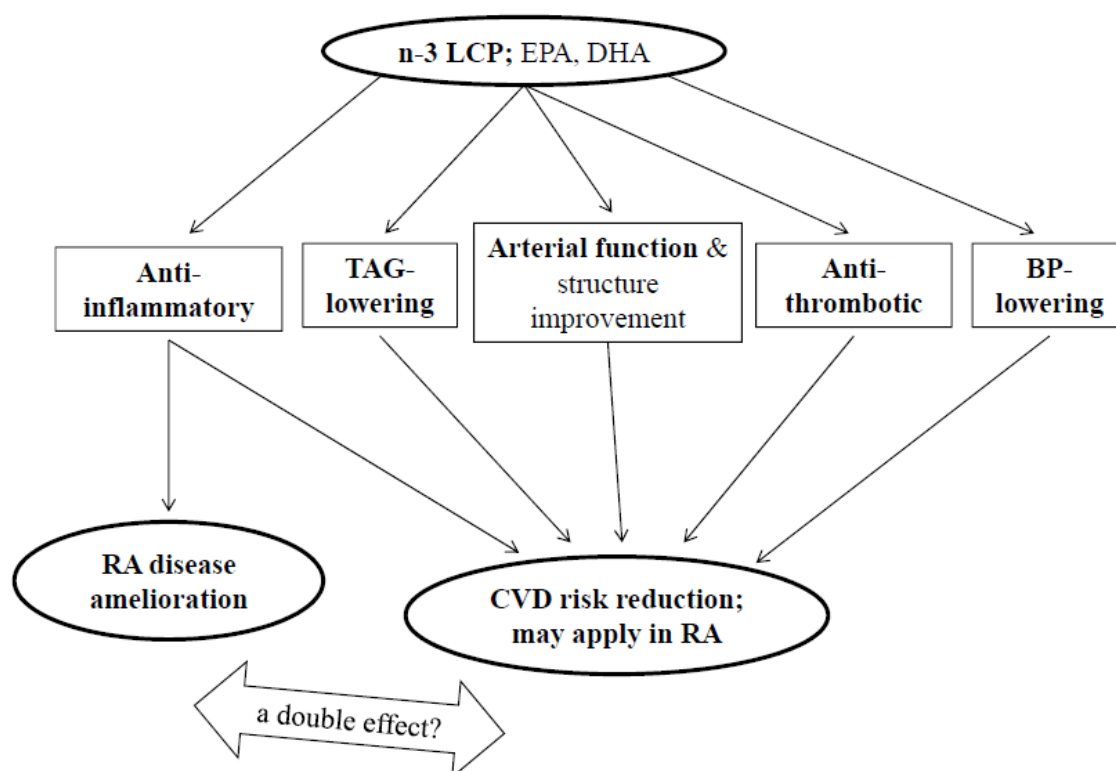
2.5 Ω-3 λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακή νόσος

Επιπρόσθετα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να οφείλεται τόσο στη μεγάλη επικράτηση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς, όσο και του φλεγμονώδους

παράγοντα της ίδιας της ασθένειας²⁹. Ένας δυνητικά τροποποιήσιμος παράγοντας του τρόπου ζωής είναι η σωματική δραστηριότητα. Παραδοσιακά όμως δίνονται οδηγίες περιορισμού της άσκησης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λόγω των ανησυχιών για την επιδείνωση της φλεγμονής και την αύξηση της βλάβης των αρθρώσεων. Αυτό μπορεί να συμβάλει στην αδράνεια και την απορρύθμιση της ασθένειας, λόγω της απώλειας της αερόβιας ικανότητας. Έτσι, η αδράνεια οδηγεί στην απώλεια της άλιπης μάζας, αύξηση στη λιπώδη μάζα και το μεταβολικό σύνδρομο^{29, 30}, συμβάλλοντας στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μακριάς αλυσίδας (EPA και DHA) έχει συσχετισθεί με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου³¹.

Τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται ότι λειτουργούν ως προστατευτικά μόρια έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων διότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση³² και τον καρδιακό ρυθμό³³, καθώς επίσης και τις τριακυλογλυκερόλες του πλάσματος³⁴. Επιπρόσθετα, μειώνουν τους παράγοντες θρόμβωσης και φλεγμονής αυξάνουν τη ρευστότητα του αίματος και τη διαστολή των αγγείων και βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, την ινσουλινοευαισθησία και τη σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών³⁵.



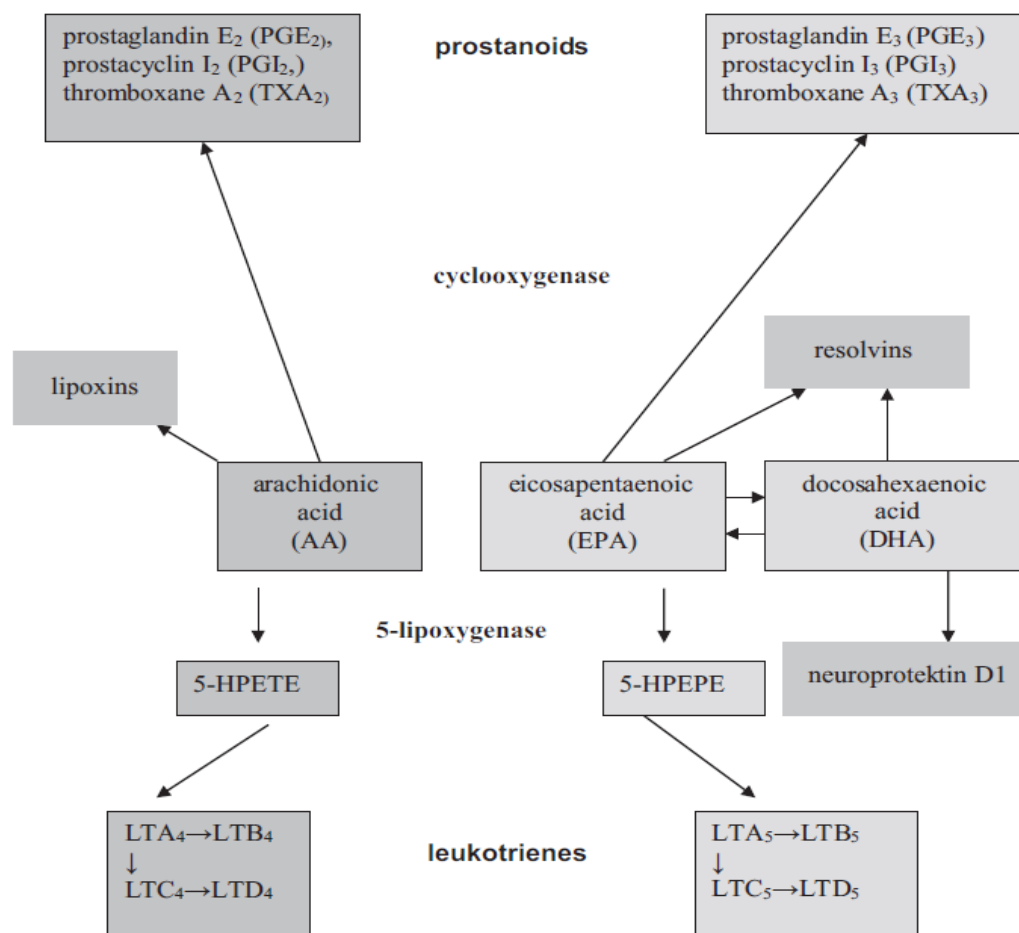
Εικόνα 4. Η καρδιοπροστατευτική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων; Πιθανή επίδραση στην RA³⁵

Έχει βρεθεί πως τα EPA και DHA μειώνουν τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων του αίματος. Ένας μηχανισμός είναι η μειωμένη παραγωγή των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL-C), πιθανώς μέσω της μείωσης της διαθεσιμότητας των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της μείωσης της μεταφοράς των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ ή της μείωσης της δραστηριότητας του ενζυμικού συστήματος σύνθεσης των τριγλυκεριδίων. Τα ω-3 λιπαρά οξέα αναστέλλουν την εστεροποίηση των άλλων λιπαρών οξέων και αυξάνουν την υπεροξειδωματική β-οξείδωση στο ήπαρ³⁶.

Ως συνέπεια των παραπάνω, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) πρότεινε σε γνωμοδότησή της ως συνιστώμενη πρόσληψη 250mg ω-3 λιπαρών οξέων EPA και DHA την ημέρα³⁷.

2.6 Ω-3 λιπαρά οξέα και αντιφλεγμονώδης δράση

Το AA επηρεάζεται από την κυκλοοξυγονάση (COX) και υφίσταται μετατροπή σε προσταγλαδίνη E2 (PGE2), η οποία είναι ένας φλεγμονώδης μεσολαβητής, σε προστακυκλίνη I2 (PGI2), που είναι υπεύθυνη για τη διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και θρομβοξάνη A2 ενεργοποιώντας τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων του αίματος (TXA2) και αγγειόσπασμου. Εξαιτίας της δράσης της λιποξυγονάσης (LOX), σχηματίζονται λευκοτριένια-4, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση της φλεγμονώδους απάντησης. Και το EPA μεταβολίζεται με τη βοήθεια των ίδιων ενζύμων, ωστόσο τα μεταβολικά προϊόντα είναι άλλα που έχουν κυρίως αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (PGE3-προσταγλαδίνη3, LTB5-λευκοτριένιο-5) και αντισυσσωρευτικές ιδιότητες (TXA3-θρομβοξάνη A3)³⁸⁻⁴¹.



Εικόνα 5.Μεταβολικά μονοπάτια των ω-3 και ω-6 PUFA²⁷.

Τα PGE₃ και τα LTB₅ συμβάλουν στην αντίδραση του οργανισμού σε παράγοντες λοίμωξης, βλάβης ή φλεγμονής. Τα ω-3 λιπαρά οξέα όχι μόνο μειώνουν τις προφλεγμονώδεις ενώσεις (LTB₄, PGE₂, TNF), αλλά επηρεάζουν τη σύνθεση των κυτοκινών με αντιφλεγμονώδη δράση (IL-2-ιντερλευκίνη2, TGF-transforming growth factor)⁴¹.

2.7 Οξείδωση PUFA

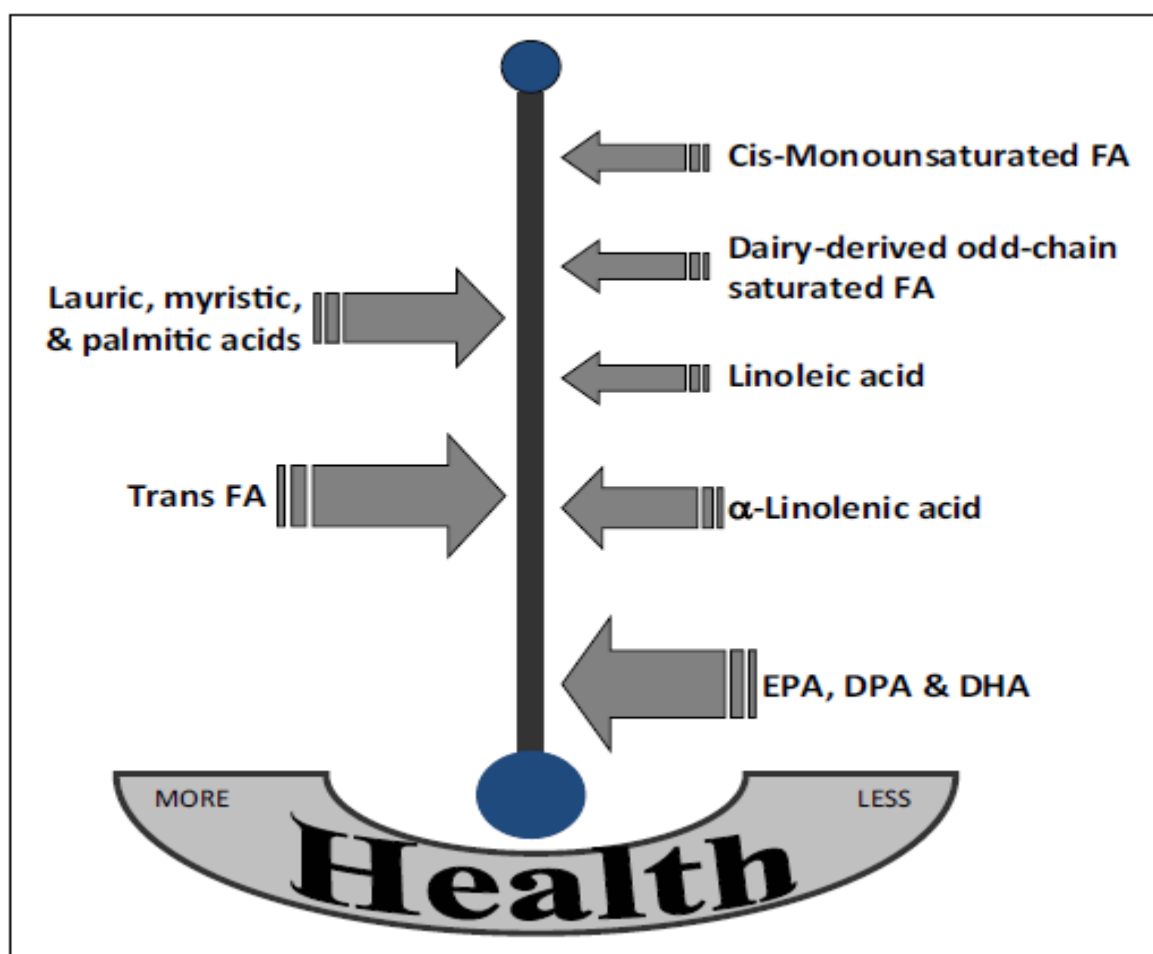
Πολυάριθμες είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα επηρεάζουν ευνοϊκά την ανοσολογική απόκριση των δενδριτικών κυττάρων και των T κυττάρων, καθώς και την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών και των δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS).

Επειδή τα ωμέγα 3 λιπαρά οξέα περιέχουν διπλούς δεσμούς είναι επιρρεπή στην οξείδωση από ρίζες που παράγονται σε μεγάλες ποσότητες κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού stress (διαταραχές ομοιόστασης που προκύπτουν σε μεγάλη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου που δεν απενεργοποιούνται επαρκώς από τα αντιοξειδωτικά). Το 1990 οι Morrow και συνεργάτες⁴² ανακάλυψαν τις ισοπροστάνες, τις ενώσεις που μοιάζουν με προσταγλαδίνες, που παράγονται

από AA λόγω οξείδωσης από ROS, ανεξάρτητα της κυκλοοξυγενάσης (COX). Άλλες μελέτες έδειξαν πως οι ισοπροστάνες διαφορετικών τύπων μπορούν να παραχθούν από τα ω-3 PUFA, όπως EPA και DHA^{43, 44}.

Με το οξειδωτικό stress ενεργοποιούνται ο πυρηνικός παράγοντας kappa-B (NF-κB), παράγονται οι προφλεγμονώδεις παράγοντες IL-1, IL-6 και ο TNF-α και δημιουργείται η φλεγμονή.

Τα ω-3 λιπαρά οξέα αποτρέπουν την ενεργοποίηση του NF-κB, ενεργοποιούν τους PPAR (υποδοχείς που ενεργοποιούνται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων) και αναστέλουν την παραγωγή της πρωτεΐνης SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding proteins)⁴⁵⁻⁵².



Εικόνα 6. Απεικόνιση της σχετικής επίδρασης των διαφορετικών λιπαρών οξέων (FAs) στην υγεία⁵³.

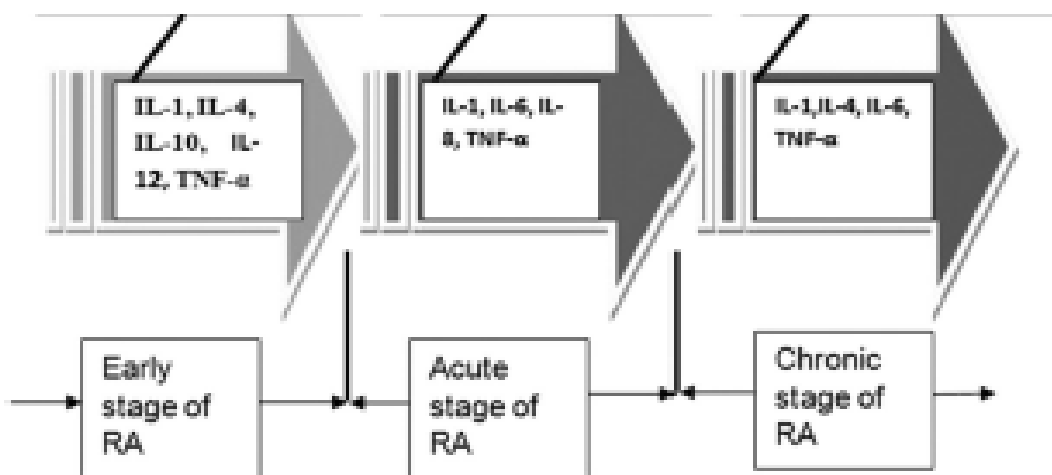
2.8 Η γενετική βάση της αυτοανοσίας

Η παθογένεια της νόσου είναι ακόμη άγνωστη, ωστόσο υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι αυτή όπως και άλλες αυτοάνοσες ασθένειες έχουν γενετικό υπόβαθρο. Κύρια χαρακτηριστικά της RA είναι η διήθηση των T-λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα⁵⁴. Ο κίνδυνος εμφάνισης αλλά και η σοβαρότητα της RA σχετίζονται με τα γονίδια του κύριου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας

(major histocompatibility complex, MHC) τάξης II, τα οποία εκφράζουν στον άνθρωπο τις πρωτεΐνες “human leukocyte antigens” (HLA) τάξης II που με τη σειρά τους συμμετέχουν στην αντιγονοπαρουσίαση³.

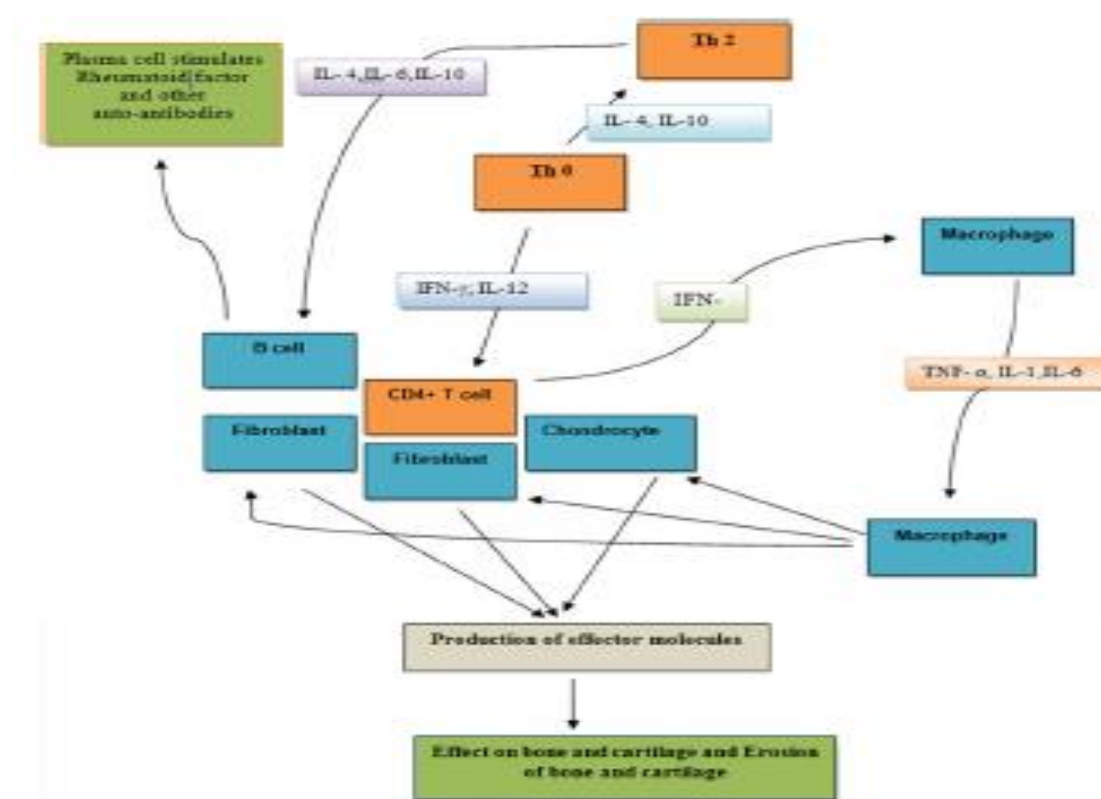
Τα MHC μόρια κλάσης II κωδικοποιούν ετεροδιμερείς γλυκοπρωτεΐνες που εκφράζονται κυρίως στην επιφάνεια αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων μακροφάγων, δενδριτικών, ώριμων B κυττάρων και επιθηλιακών κυττάρων του θύμου, όπου μεσολαβούν την παρουσίαση κατεργασμένων αντιγονικών πεπτιδίων στα CD4 T λεμφοκύτταρα. Τα πεπτίδια αυτά αποτελούνται από 13-18 αμινοξέα και συνήθως προέρχονται από ενδοκυτταρικά διασπασμένες εξωγενείς πρωτεΐνες.

Οι κυτοκίνες αποτελούν ετερογενές μείγμα μικρομοριακών (MB<30 ή 80kDa) πρωτεϊνών, οι οποίες παράγονται από διάφορα κύτταρα του οργανισμού σε απάντηση επαγωγικών ερεθισμάτων και διεγείρουν ή αναστέλλουν τη λειτουργία των κυττάρων, δρώντας επ’ αυτών κατά ενδοκρινή ή παρακρινή τρόπο. Οι κυτοκίνες προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς μεγάλης συγγένειας που βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων-στόχων, προκαλώντας βιοχημικές αλλαγές που είναι υπεύθυνες για την αλλοίωση της γονιδιακής έκφρασης των κυττάρων αυτών. Οι κυτοκίνες συνδέονται με την παθογένεια της RA. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί αυξημένη έκκριση κυτοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-10 (ιντερλευκίνη 10), IL-17 (ιντερλευκίνη 17), IL-18 (ιντερλευκίνη 18) και IL-21 (ιντερλευκίνη 21) και άλλων παραγόντων στο αρθρικό υγρό, μόλις 3 μήνες μετά την εμφάνιση των αρχικών συμπτωμάτων της νόσου⁵⁵.



Εικόνα 7. Σχεδιάγραμμα που συνοψίζει την εξέλιξη των διαφορετικών σταδίων της RA (αρχικό, οξύ και χρόνια) και τις αντίστοιχες κυτοκίνες⁵⁴

Για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται κάποιες δραστικές ουσίες έναντι αυτών των κυτοκινών για τη θεραπεία της νόσου. Π.χ infliximab ως anti-TNF α ⁵⁶, anakinra ως anti-IL-1⁵⁷ και tocilizumab ως anti-IL-6⁵⁸.



Εικόνα 8. Δίκτυο κυτοκινών των παθογόνων μηχανισμών στη RA. IFN- γ (ιντερφερόνη- γ), TNF- α , IL-1, IL-4 (ιντερλευκίνη 4), IL-6, IL-10, IL-12 (ιντερλευκίνη 12), Th (Τβοηθητικά κύτταρα)⁵⁴.

3. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μετα-ανάλυση όλων των δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (randomized controlled trials, RCT) της υπάρχουσας βιβλιογραφίας στην **αποτελεσματικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων στην εξέλιξη της ρευματοειδής αρθρίτιδας (RA)**.

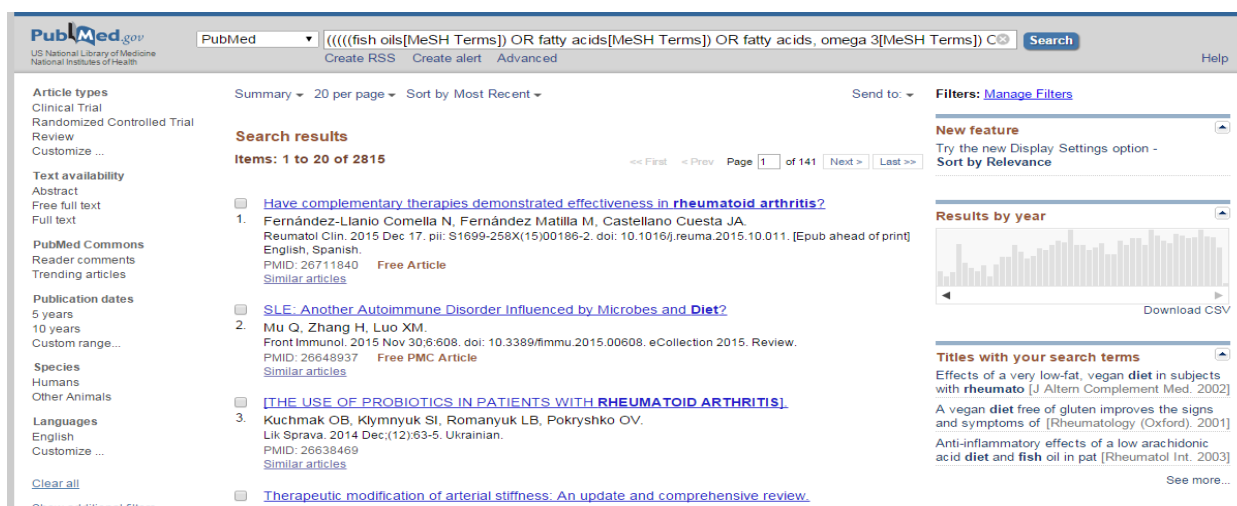
Στη μετα-ανάλυση περιελήφθησαν όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα και οι οποίες έχουν διερευνήσει την από του στόματος πρόσληψη των ω-3 λιπαρών οξέων σε δείκτες εξέλιξης της RA:

πρωινή ακαμψία (early morning stiffness, EMS), αριθμός πρησμένων σημείων (swollen count, SC), αριθμός ερεθισμένων αρθρώσεων (tender counts, TC), γενική αξιολόγηση ασθενούς (patient global assessment, PatGa), κλινική αξιολόγηση ασθενούς (physician global assessment, PhyGA), κλίμακα άλγους (pain scale, PS), σκορ ενεργότητας της νόσου-28 (disease activity score 028, DAS28), ενεργότητα ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Ritchie Articular Index, RAI), ρευματοειδής παράγοντας (rheumatoid factor, RF), Health Assessment Questionnaire (HAQ), δύναμη κρατήματος (GS), δύναμη κρατήματος μόνο του δεξιού χεριού (RGS), δύναμη κρατήματος μόνο του αριστερού χεριού (LGS), χρόνος που περνά μέχρι να κουραστούν (TTF), σωματικό βάρος (bodyweight, BW), χρόνος πήξης αίματος (bleeding time), λευκοτριένιο B4 (leukotriene B4, LTB4), αιμοσφαιρίνη (haemoglobin, Hb), ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (erythrocyte sedimentation rate, ESR), ινωδογόνο (fibrinogen), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), ιντερλευκίνη-1 (interleukin-1, IL-1), ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6, IL-6), παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha), τριακυλογλυκερόλες (triglycerols, TG), ολική χοληστερόλη (total cholesterol, TC), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (low density lipoprotein, LDL) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (high density lipoprotein, HDL).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παρούσα μετα-ανάλυση αξιολογήθηκαν για πρώτη φορά και οι φλεγμονώδεις παράγοντες IL-6 και LTB4, καθώς και το λιπιδαιμικό προφίλ, το οποίο δεν είχε μελετηθεί στις έως τώρα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις που αφορούσαν τα ω-3 λιπαρά οξέα και την RA.

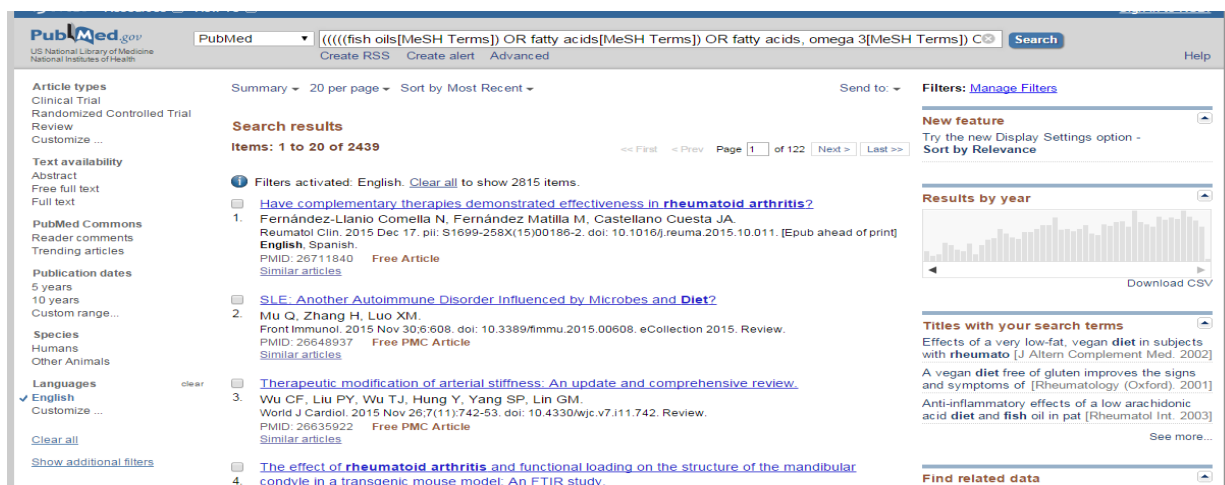
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την αναζήτηση των άρθρων στη βιβλιογραφία χρησιμοποιήθηκε η μηχανή αναζήτησης “Pubmed” περιλαμβάνοντας όλες τις μελέτες έως και 10 Ιανουαρίου του έτους 2016. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: “fish oils, fatty acids, omega-3 fatty acids, polyunsaturated fatty acids, diet και rheumatoid arthritis”. Βρέθηκαν 2815 άρθρα.



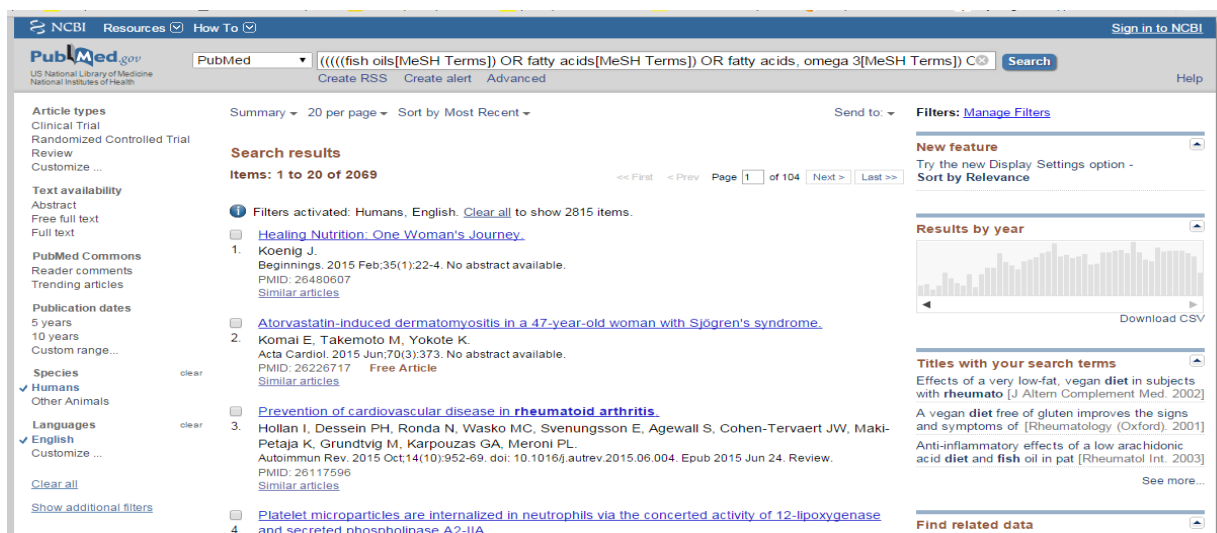
Εικόνα 9. Αρχική αναζήτηση άρθρων.

Αποκλείοντας τα άρθρα που δεν είναι στην αγγλική γλώσσα, παρέμειναν 2439 μελέτες.



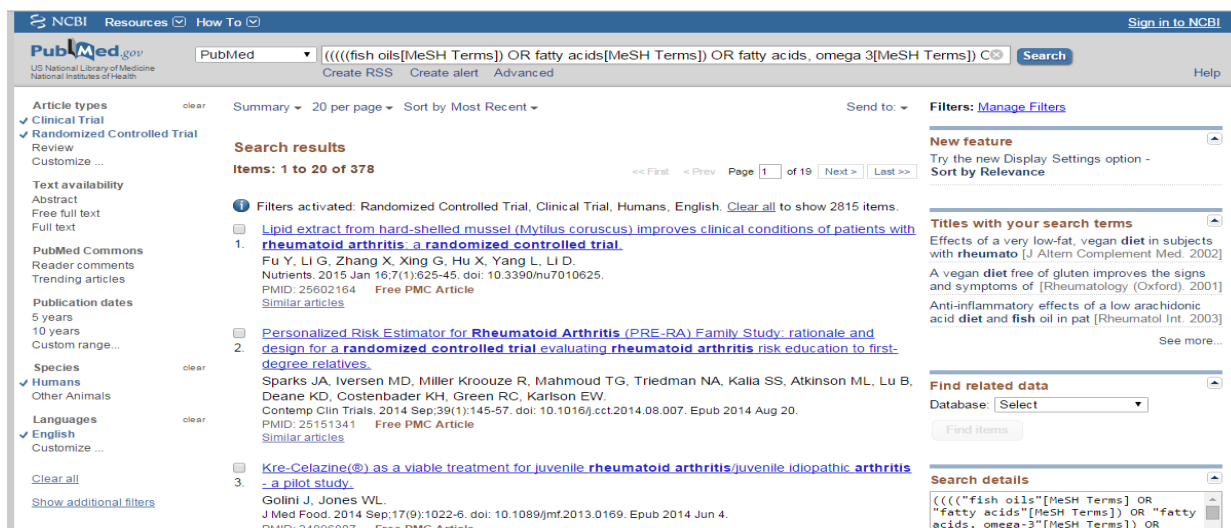
Εικόνα 10. Αναζήτηση με κριτήριο αποδοχής μόνο τις μελέτες στην αγγλική γλώσσα.

Έπειτα, αποκλείστηκαν και τα άρθρα που δεν αφορούν σε μελέτες στον άνθρωπο. Παρέμειναν 2069 μελέτες.



Εικόνα 11. Αναζήτηση άρθρων που αφορούν σε μελέτες στον άνθρωπο και είναι δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα.

Ακολούθως, αποκλείστηκαν και οι μελέτες που δεν είναι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT) ή/και CT (clinical trial), οπότε το σύνολο των άρθρων συρρικνώθηκε στα 378.



Εικόνα 12. Τελικό αποτέλεσμα στην αναζήτηση άρθρων εφαρμόζοντας τα κριτήρια αποκλεισμού: μελέτες που δεν είναι στην αγγλική γλώσσα, δεν πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους και δεν είναι RCT / CT

Στην προσπάθεια εύρεσης και άλλων άρθρων που όμως δεν εμφανίζονται στα παραπάνω 378, βρέθηκαν 5 ακόμα άρθρα^{59, 60, 61, 62, 63}, πιθανότατα επειδή δεν έχουν χαρακτηριστεί από τους συγγραφείς με τις παραπάνω λέξεις-κλειδιά ή ως τυχαιοποιημένες μελέτες.

Έπειτα, ακολούθησε διαλογή των άρθρων ορίζοντας επιπρόσθετα κριτήρια: την από του στόματος λήψη ω-3 λιπαρών οξέων, την ελάχιστη διάρκεια της μελέτης 3 μηνών και τη διατήρηση της ίδιας φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κλινικής παρέμβασης.

Ως αποτέλεσμα, αποκλείστηκαν τα 338 άρθρα διαβάζοντας μόνο την εισαγωγή ή τον τίτλο του άρθρου και τα υπόλοιπα 45 άρθρα επαναξιολογήθηκαν και διαβάστηκαν ολόκληρα, ώστε να συμπεριληφθούν ή όχι στη μετα-ανάλυση.

Η παραπάνω διαδικασία μεθοδολογίας, δηλαδή αναζήτηση στη μηχανή αναζήτησης “Pubmed” και αξιολόγηση μελετών έγινε και από δεύτερο ανεξάρτητο ερευνητή.

ID	Άρθρο	Αιτιολογία ένταξης/αποκλεισμού στην μετα-ανάλυση
1	Park et al, 2013 ²⁵	Παρόλο που ελαττώνεται ο αριθμός των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, η μείωση δεν είναι στατιστικά σημαντική και επομένως. Είναι εντός μετα-ανάλυσης
2	Ghorbanihaghjo et al, 2012 ⁶⁴	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
3	Kolahi et al, 2010 ⁶⁵	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
4	Kremer et al, 1985 ⁶⁶	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
5	Dawczynski et al, 2009 ⁶⁷	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
6	Galarraga et al, 2008 ⁶⁸	Οι ασθενείς μπορούν να διακόψουν τα φάρμακα μετά τους 3 μήνες παρέμβασης. Για την μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα έως τους 3 μήνες. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
7	Berbert et al, 2005 ⁶⁹	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
8	Sundrarjun et al, 2004 ⁷⁰	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
9	Remans et al, 2004 ⁷¹	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
10	Volker et al, 2000 ⁷²	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
11	Dawczynski et al, 2011 ⁷³	Η μελέτη περιλαμβάνει ασθενείς με RA και ασθενείς με ψωρίαση. Ζητήθηκαν οι τιμές μεμονωμένα για τους RA ασθενείς από τον ίδιο το συγγραφέα, ο οποίος δεν απάντησε και για αυτό δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στην έρευνα. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
12	Kremer et al, 1995 ⁷⁴	Υπάρχει αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
13	Lau et al, 1995 ⁷⁵	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
14	Nordstrom et al, 1995 ⁷⁶	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
15	Geusens et al, 1994 ⁷⁷	Υπάρχει αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια

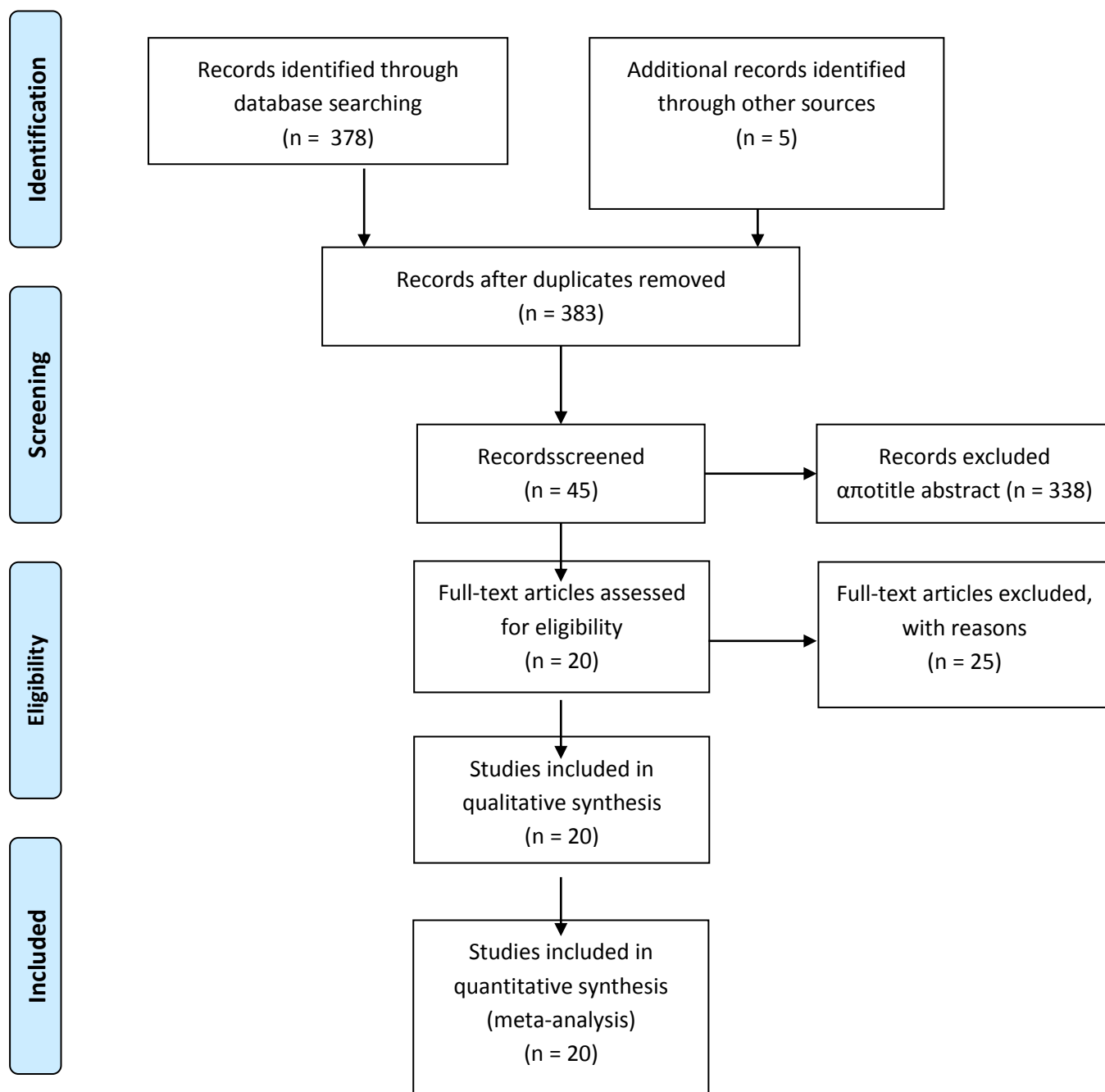
	της παρέμβασης. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
16 Lau et al, 1993 ⁷⁸	Υπάρχει αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
17 Nielsen et al, 1992 ⁷⁹	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
18 Kjeldsen-Kragh et al, 1992 ⁸⁰	Υπάρχει αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
19 Espersen et al, 1992 ⁸¹	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
20 Skoldstam et al, 1992 ⁸²	Υπάρχει αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
21 Tulleken et al, 1990 ⁸³	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
22 Kremer et, 1990 ⁸⁴	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
23 Van der Tempel et al, 1990 ⁸⁵	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
24 Proudman et al, 2015 ⁸⁶	Υπάρχει αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
25 Bahadori et al, 2010 ⁸⁷	Η χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων γίνεται παρεντερικά. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
26 Magaro et al, 1988 ⁸⁸	Η χρονική διάρκεια της παρέμβασης είναι μικρή (< 3 μήνες). Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
27 Cleland et al, 1988 ⁸⁹	Πληρεί όλα τα κριτήρια. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
28 Adam et al, 2003 ⁹⁰	Υπάρχει αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
29 Tulleken et al, 1988 ⁹¹	Δεν είναι δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, αλλά “letter”. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
30 Belch et al, 1988 ⁹²	Υπάρχει αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
31 Reed et al, 2014 ⁶⁰	Δεν εμφανίστηκε στην αρχική αναζήτηση διότι δεν έχει χαρακτηριστεί ως RCT ή CT από τους συγγραφείς. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.

32	Magaro et al, 1992 ⁵⁹	Δεν εμφανίστηκε στην αρχική αναζήτηση διότι δεν έχει χαρακτηριστεί ως RCT ή CT από τους συγγραφείς. Η χρονική διάρκεια της παρέμβασης είναι μικρή (< 3 μήνες). Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
33	Das Gupta et al, 2009 ⁶¹	Δεν εμφανίστηκε στην αρχική αναζήτηση διότι δεν έχει χαρακτηριστεί ως RCT ή CT από τους συγγραφείς. Είναι εντός μετα-ανάλυσης.
34	Lee and Park, 2013 ⁶²	Δεν εμφανίστηκε στην αρχική αναζήτηση διότι δεν έχει χαρακτηριστεί ως RCT ή CT από τους συγγραφείς. Δεν έγινε παρέμβαση με ω-3 λιπαρά οξέα. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
35	Sperling et al, 1987 ⁶³	Δεν εμφανίστηκε στην αρχική αναζήτηση διότι δεν έχει χαρακτηριστεί ως RCT ή CT από τους συγγραφείς. Η χρονική διάρκεια της παρέμβασης είναι μικρή (< 3 μήνες). Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
36	Caughey et al, 2010 ⁹³	Δεν είναι τυχαιοποιημένη μελέτη. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
37	Leeb et al, 2006 ⁹⁴	Δεν είναι τυχαιοποιημένη μελέτη και η λήψη των ω-3 λιπαρών οξέων δεν γίνεται από το στόμα. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
38	Kremer et al, 1987 ⁹⁵	Δεν είναι τυχαιοποιημένη μελέτη. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
39	Hansen et al, 1996 ⁹⁶	Δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
40	Leventhal et al, 1994 ⁹⁷	Δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
41	Byars et al, 1992 ⁹⁸	Δεν είναι δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, αλλά “letter”. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
42	Kjeldsen-Kragh et al, 1992 ⁹⁹	Δεν είναι δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, αλλά “letter”. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
43	Singh et al, 1988 ¹⁰⁰	Δεν είναι δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, αλλά “letter”. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
44	Darlington et al, 1986 ¹⁰¹	Δεν έγινε παρέμβαση με ω-3 λιπαρά οξέα. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.
45	Panush et al, 1987 ¹⁰²	Δεν είναι δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, αλλά “letter”. Είναι εκτός μετα-ανάλυσης.

Πίνακας 1. Τελική διαλογή από τα 45 άρθρα της αναζήτησης.

Ακολουθεί το διάγραμμα ροής όπως αυτό κατατίθεται στο άρθρο προς δημοσίευση.

PRISMA 2009 FlowDiagram



Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο StataTM. Η συνοπτική στατιστική κάθε μελέτης συσχετίστηκε με άλλες μετα-αναλυτικές μεθόδους. Αυτές κατηγοριοποιούνται σε fixed effect (όταν η ετερογένεια είναι <50%) και οι μελέτες έχουν ισχύ (weight) ανάλογα με το μέγεθος της πληροφορίας τους ή random effect (όταν η ετερογένεια >50%), το οποίο εμπεριέχει μια εκτίμηση της μεταξύ των μελετών διαφοράς (ετερογένειας) στο βάρος της κάθε μελέτης. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p\text{-value} < 0.05$.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τελικά, στη μετα-ανάλυση περιλαμβάνονται 20 τυχαιοποιημένες μελέτες, τέσσερις από τις οποίες πραγματοποιήθηκαν με 3 διαφορετικές ομάδες ασθενών^{70, 69, 84, 60}. Συνολικά συμμετείχαν 740 ασθενείς με RA στην ομάδα παρέμβασης και 627 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Οι μελέτες είχαν διάρκεια από 12 έως 72 εβδομάδες και όλες πραγματοποιήθηκαν σε άνδρες και γυναίκες, εκτός από δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αποκλειστικά σε γυναίκες^{64, 65}.

Σε όλες τις μελέτες που περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση, η αποτελεσματικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων αξιολογήθηκε βάσει της ομάδας ελέγχου.

Στην ομάδα ελέγχου ως εικονικό φάρμακο (placebo) χρησιμοποιήθηκαν τα: ηλιέλαιο, παραφινέλαιο, κάψουλες γεμισμένες με αέρα ή με σογιέλαιο, άμυλο, νερό, ελαιόλαδο, λάδι καρύδας ή έλαιο borage.

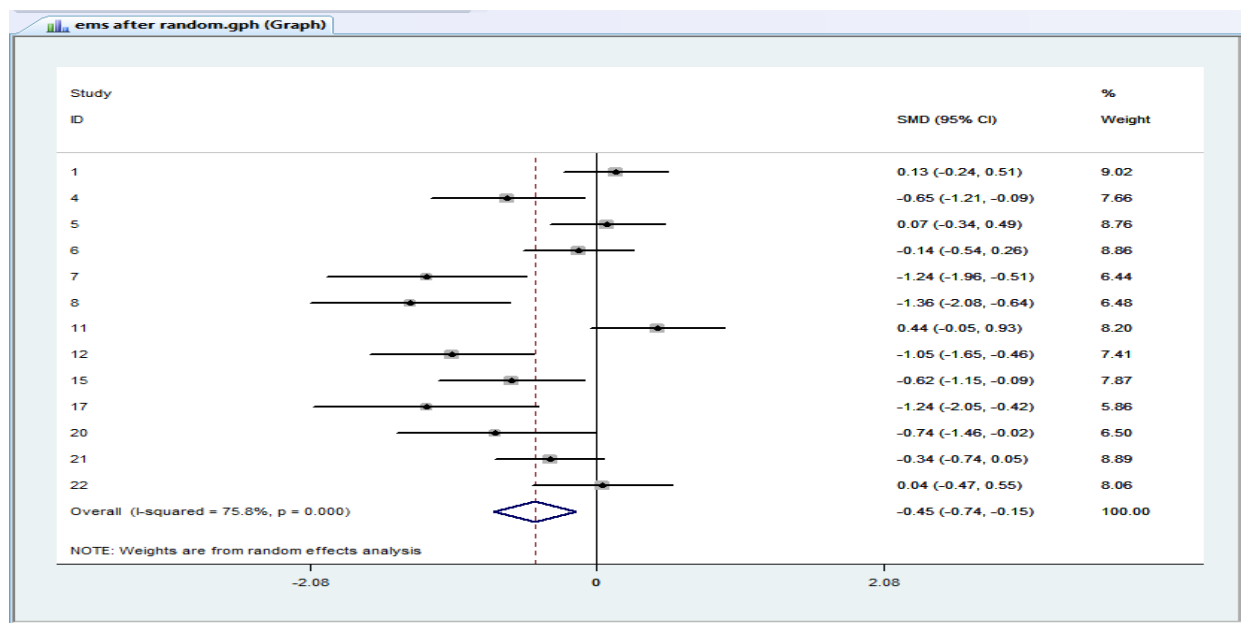
Οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έλαβαν ω-3 λιπαρά οξέα (ALA+EPA+DHA) σε δοσολογία 0.3g/ημέρα έως 9.6g/ημέρα.

Id	Trial	Τύπος placebo	Διάρκεια (wk)	ω-3 (g/day)	n ω-3	n control
1	Park, et al, Journal of Nutritional Biochemistry 2013;24 :367–1372	sunflower	16	3.25	55	54
2	Ghorbanihaghjo, et al, Archives of Iranian Medicine, 2012; Volume 15, Number 9	paraffin	12	0.30	45	45
3	kolahi, Clinical Biochemistry, 2010; 43:576–580	NR	12	0.30	45	45
4	Kremer 1985 (184-187)	control diet +paraffin wax	12	3.00	27	25
5	Dawczynski et al, British Journal of Nutrition (2009), 101, 1517–1526	Commercial dairy products with comparable fat contents	12	2.40	45	45
6	Galarraga, et al, Rheumatology 2008;47:665–669	air-filled capsules	36	2.20	49	48
7(7a)	Berbert et al, Nutrition 21 (2005) 131–136	Soy oil capsules	24	3.00	18	17
8(7b)	Berbert et al, Nutrition 21 (2005) 131–136	Soy oil capsules	24	3.00	20	17
9(9a)	Sundrarjun et al, The Journal of International Medical Research, 2004; 32: 443 – 454	starch	12	3.36	23	23
10(9b)	Sundrarjun et al, The Journal of International Medical Research, 2004; 32: 443 – 454	NR	12	3.36	23	14

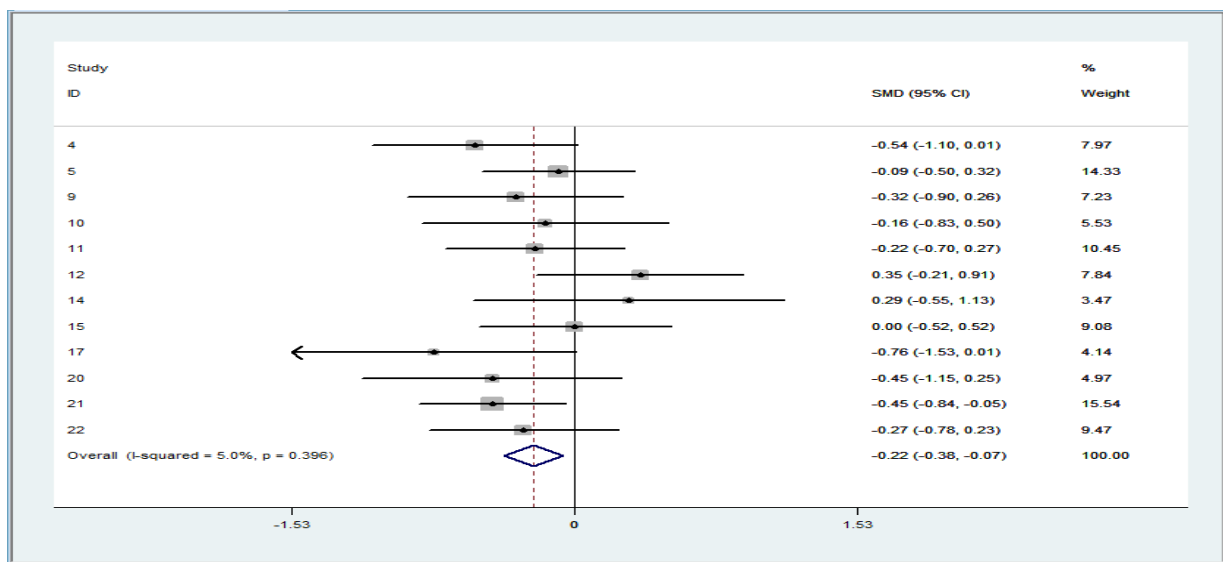
11	Remans, European Journal of Clinical Nutrition (2004) 58, 839-845	water	16	1.70	33	33
12	Volker et al, J Rheumatol 2000; 27:2343-6	corn/olive (mixed) oils	15	2.40	25	25
13	Lau et al, Clinical and Experimental Rheumatology, 13:87-90, 1995	air-filled capsules	24	2.80	25	20
14	Nordstrom et al, Rheumatol Int, 1995, 14 : 231-234	30 gr of safflower oil (33% linoleic acid)	12	9.60	11	11
15	Nielsen et al, European journal of clinical investigation 1992;22:687-691.	fat composition as the average Danish diet	12	3.60	29	28
16	Espersen et al, Clinical rheumatology, 1992;11, 3:393-395	FAcomparable to that found in an average Danish diet	12	3.60	18	14
17	Tulleken et al, Arthritis and Rheumatism, 1990, Vol. 33, No. 9	Coconut oil	12	3.40	14	14
18(18a)	Kremer et al, Arthritis and Rheumatism, Vol. 33, No. 6 (June 1990)	olive oil capsules	24	5.40	19	23
19(18b)	Kremer et al, Arthritis and Rheumatism, Vol. 33, No. 6 (June 1990)	olive oil capsules	24	2.70	22	23
20	Van der Tempel et al, Annals of the Rheumatic Diseases 1990; 49: 76-80	Coconut oil capsules	12	3.40	16	16
21	Das Gupta et al, Bangladesh Med Res Counc Bull 2009; 35: 63-68	NR	12	3.00	50	50
22	Cleland et al, J Rheumatol 1988; 15:1471-1475	olive oil capsules	12	5.20	30	30
23 (23a)	Reed et al, Evid Based Complement Alternat Med. 2014 2014: 857456.	6 borage seed oil (1.8g GLA)	72	3.50	53	52
24(23b)	Reed et al, Evid Based Complement Alternat Med. 2014 2014: 857456.	sunflower seed oil capsules	72	3.50	45	52

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των 20 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.

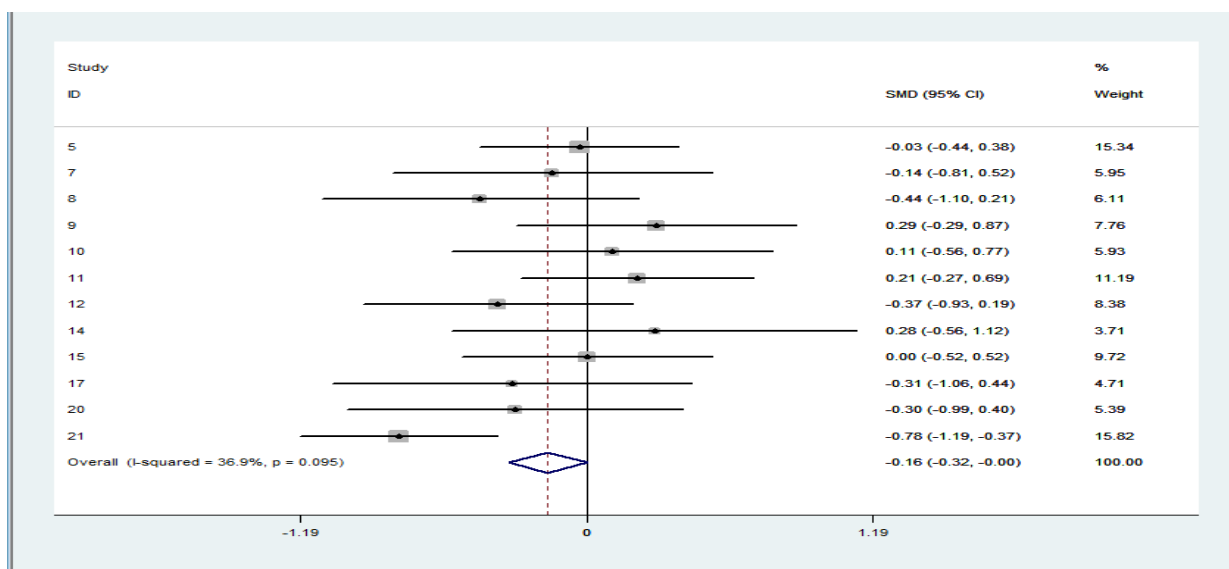
Ύστερα από την ανάλυση των δεδομένων στο στατιστικό πακέτο StataTM, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η από του στόματος πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων βρέθηκε να βελτιώνει σημαντικά την πρωινή ακαμψία ($p=0.003$), τον αριθμό των ερεθισμένων αρθρώσεων ($p=0.005$), την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων ($p=0.049$), την κλίμακα άλγους ($p=0.045$), την κατάσταση γενικής υγείας-HAQ ($p=0.01$), την ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας-RAI ($p = 0.000$), καθώς και τα τριγλυκερίδια αίματος ($p=0.012$).



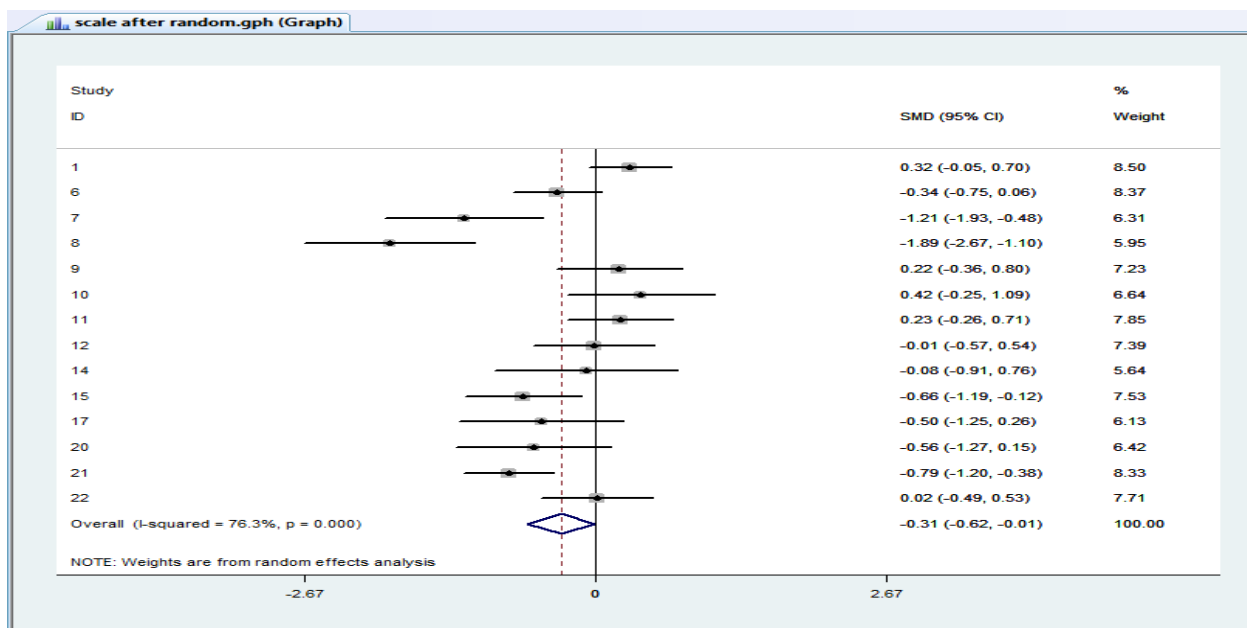
Σχήμα 1. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν την πρωινή ακαμψία [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 49.64 (d.f. = 12), $p = 0.000$ (φαίνεται στο σχεδιάγραμμα); I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 75.8%; Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.2139; Test of SMD=0: $z = 2.99$, $p = 0.003$.



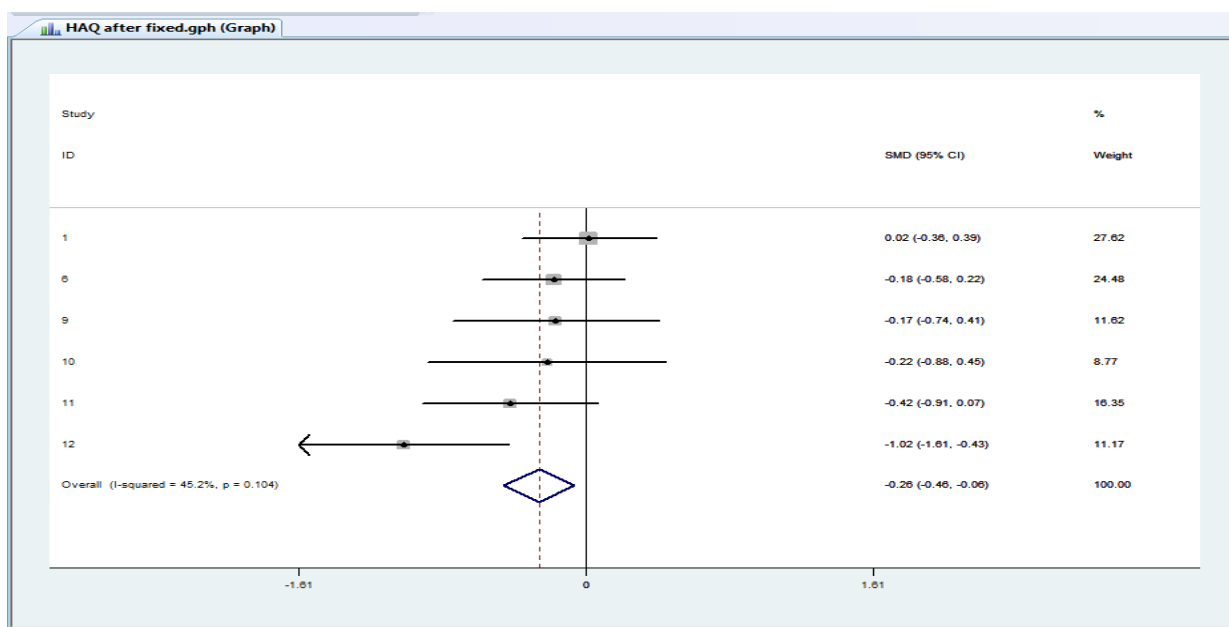
Σχήμα 2. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν τον αριθμό ερεθισμένων αρθρώσεων [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 11.58 (d.f. = 11), p = 0.396; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 5.0%; Test of SMD=0: z = 2.78, p = 0.005.



Σχήμα 3. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν τη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 17.44 (d.f. = 11), p = 0.095; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 36.9%; Test of SMD=0: z = 1.97, p = 0.049.

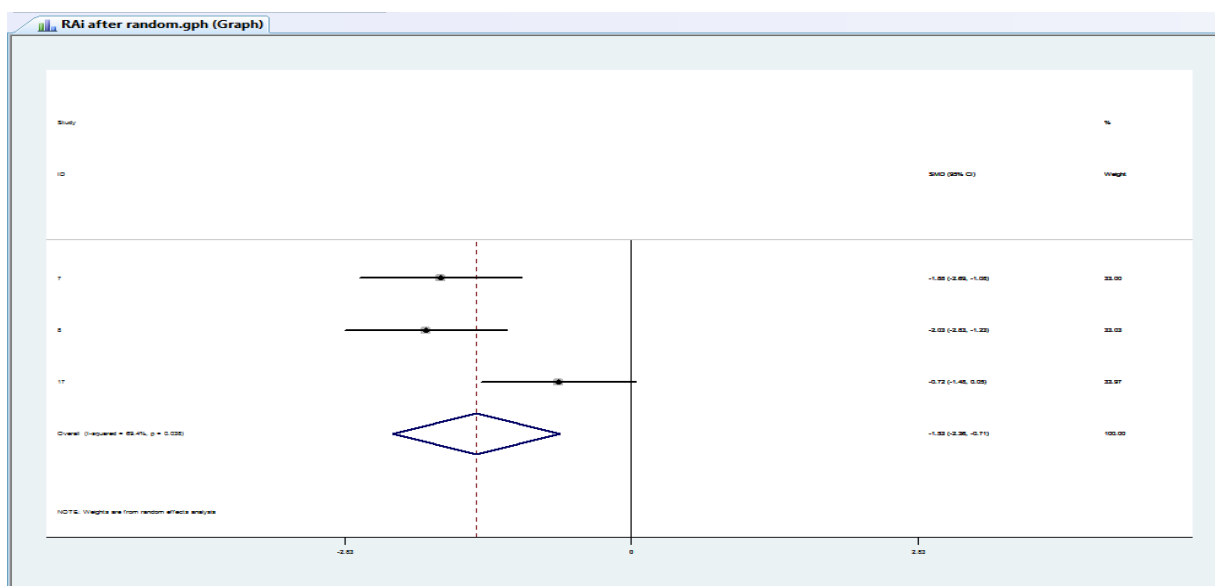


Σχήμα 4. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν την κλίμακα άλγους [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 54.79 (d.f. = 13), p = 0.000; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 76.3%; Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.2486; Test of SMD=0: z = 2.01, p = 0.045.

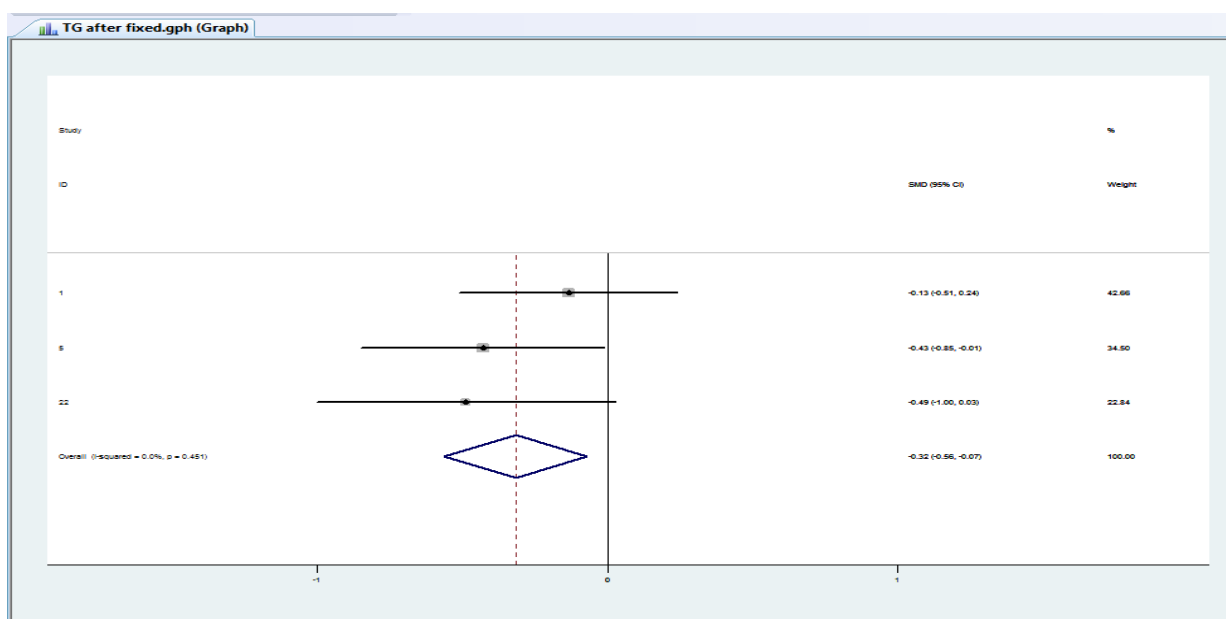


Σχήμα 5. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν την κατάσταση γενική υγείας-HAQ [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 9.13

(d.f. = 5), $p = 0.104$; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 45.2%; Test of SMD=0: $z = 2.57$, $p = 0.010$



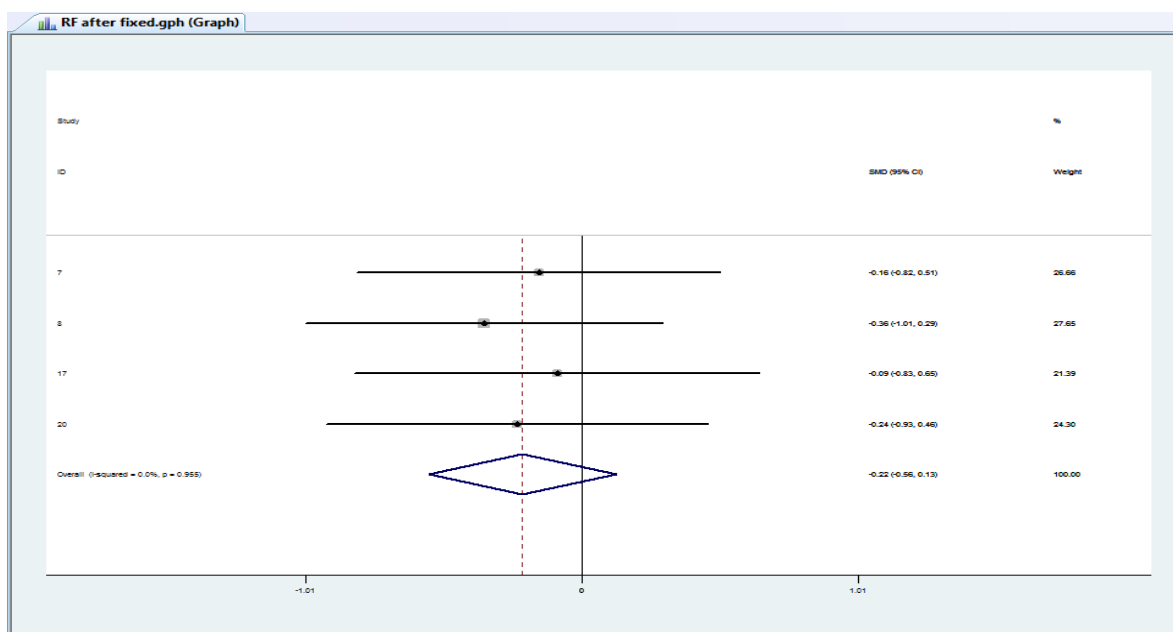
Σχήμα 6. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν την ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας-RAI [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 6.53 (d.f. = 2), $p = 0.038$; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 69.4%; Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.3682; Test of SMD=0: $z = 3.65$, $p = 0.000$.



Σχήμα 7. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν τα τριγλυκερίδια αίματος [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο

ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 1.59 (d.f. = 2), $p = 0.451$; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 0.0%; Test of SMD=0: $z = 2.52$, $p = 0.012$.

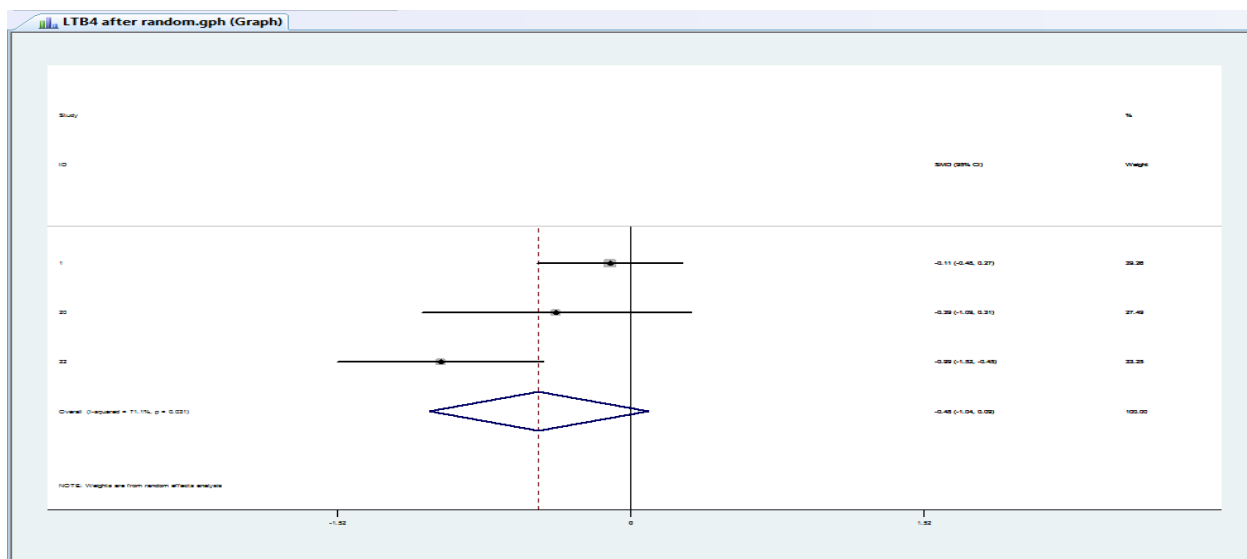
Παρόλο που υπάρχουν δεδομένα από τέσσερις μελέτες για την επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων στο ρευματοειδή παράγοντα RF, φάνηκε να υπάρχει ευεργετική επίδραση, ωστόσο αυτή δεν άγγιξε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.



Σχήμα 8. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν το ρευματοειδή παράγοντα [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 0.33 (d.f. = 3), $p = 0.955$; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 0.0%; Test of SMD=0: $z = 1.24$, $p = 0.214$.

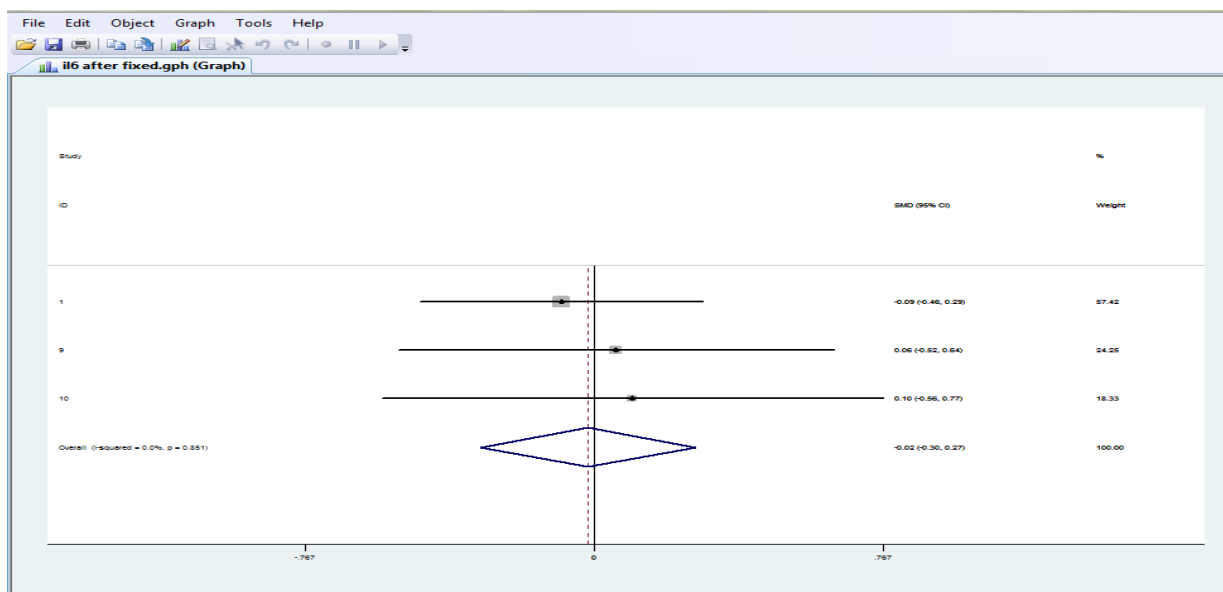
Στους νέους φλεγμονώδεις δείκτες όπως είναι η IL-1 και ο TNF- α δεν μπορούσε να γίνει μετα-ανάλυση, διότι δεν υπήρχαν αρκετά δεδομένα.

Από ανάλυση τριών μελετών, η πρόσληψη ω -3 λιπαρών οξέων φάνηκε μεν να επιδρά ευνοϊκά στο LTB4 χωρίς ωστόσο να φτάσει επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.



Σχήμα 9. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν την LTB4 [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 6.93 (d.f. = 2), p = 0.031; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 71.1%; Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1753; Test of SMD=0: z = 1.65, p = 0.099.

Για την IL-6 φάνηκε πως η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων δεν είχε καμία θετική επίδραση.



Σχήμα 10. Ανάλυση forest plot των μελετών που αξιολόγησαν την IL-6 [τα τετραγωνάκια συμβολίζουν τη μεμονωμένη επιρροή της κάθε μελέτης στο αποτέλεσμα, ο ρόμβος συμβολίζει την συνδυασμένη επιρροή όλων των μελετών και οι επεκτεινόμενες γραμμές το 95% confidence intervals (CI)]. Heterogeneity chi-squared = 0.32 (d.f. = 2), p = 0.851; I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 0.0%; Test of SMD=0: z = 0.12, p = 0.906.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν 20 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στις οποίες η αποτελεσματικότητα της πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων στην εξέλιξη της RA αξιολογήθηκε βάσει της ομάδας ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης, η από του στόματος πρόσληψη των ω-3 λιπαρών οξέων κυμαινόταν από 0.3-9.6g/ημέρα, ενώ η ομάδα ελέγχου δεν είχε καμία επιπλέον από του στόματος αγωγή, πλην της φαρμακευτικής, ή λάμβανε εικονικό φάρμακο (placebo). Όλοι οι ασθενείς διατήρησαν τη καθιερωμένη φαρμακευτική τους συνταγή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Καινοτόμο στοιχείο στην παρούσα μετα-ανάλυση είναι ο μεγαλύτερος αριθμός κλινικών δοκιμών και ασθενών που συμμετείχαν, σύνολο 1367 ασθενείς, συγκριτικά με παλαιότερες δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Πιο συγκεκριμένα, στην τελευταία μετα-ανάλυση²² του έτους 2012, οι ερευνητές μελέτησαν 10 κλινικές παρεμβάσεις με σύνολο 367 εθελοντών (183 για την ομάδα παρέμβασης και 187 για την ομάδα ελέγχου). Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ασθενών τόσο καλύτερη είναι και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, ενώ παράλληλα δίνεται και η δυνατότητα ανάλυσης και άλλων παραμέτρων που δεν έχουν αξιολογηθεί στο παρελθόν λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Έτσι, για πρώτη φορά στην παρούσα μετα-ανάλυση μελετήθηκε η επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στους φλεγμονώδεις δείκτες IL-6 και LTB₄, καθώς και στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με RA.

Στο παρελθόν έχουν δημοσιευτεί μετα-αναλύσεις που αφορούν στην πρόσληψη των ω-3 λιπαρών οξέων στην εξέλιξη της RA. Χαρακτηριστική είναι εκείνη των Fortin και συνεργατών¹⁹(1995) οι οποίοι ανέλυσαν 10 κλινικές δοκιμές δημοσιευμένες έως το έτος 1991. Παρόλο που στη μετα-ανάλυση αυτή χρησιμοποίησαν και αποτελέσματα μελετών χρονικής διάρκειας μικρότερης των 3 μηνών, βρέθηκε πως η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων για 3 μήνες μείωνε τον αριθμό ερεθισμένων αρθρώσεων και το χρόνο διάρκειας της πρωινής ακαμψίας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει και η ανασκόπηση των Stamp και συνεργατών²⁰ (2005) οι οποίοι έλαβαν υπόψη τα δεδομένα 10 τυχαιοποιημένων μελετών δημοσιευμένων έως το 2003. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως για να επιδράσουν τα ω-3 ως αντιφλεγμονώδη, συστήνονται δόσεις ιχθυελαίων με περιεκτικότητα EPA και DHA ίση προς 2.7-4g ημερησίως, δίνοντας παράλληλα την οδηγία να αποφεύγονται φαγητά πλούσια σε ωμέγα-6. Για να επιτευχθεί η παραπάνω σύσταση, η κατανάλωση ιχθυελαίων πρέπει να αγγίζει τα 10-15mL την ημέρα. Μάλιστα, για λόγους πρακτικούς, οι συγγραφείς προτείνουν την κατανάλωση των ω-3 λιπαρών οξέων με τη μορφή ελαίων (και όχι π.χ. κάψουλας) δίνοντας συστάσεις και για καλύτερη γεύση π.χ. (π.χ. την επάλειψή τους σε φρούτα). Ακόμη, συστήνουν την πρόσληψή τους 15min πριν από την κατανάλωση στερεού γεύματος για βέλτιστη απορρόφηση. Άλλες

μετα-αναλύσεις, ωστόσο, μελετούν την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων σε δύο νόσους. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Goldberg και συνεργατών²¹ το 2007, συμπεριελήφθησαν 17 κλινικές δοκιμές δημοσιευμένες ως το 2005, με αντικείμενο τη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Στους ασθενείς με RA, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων για 3-4 μήνες φέρει λιγότερο πόνο στις αρθρώσεις, μειώνει τη διάρκεια της πρωινής ακαμψίας, μειώνει τον αριθμό ευερέθιστων αρθρώσεων, καθώς και την πρόσληψη NSAID. Ακολουθώντας τις οδηγίες της ανασκόπησης του Stamp και συνεργατών (2005), οι ερευνητές ομαδοποίησαν τις μελέτες προς ανάλυση σύμφωνα με τη δόση πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων. Συγκεκριμένα, στη μία ομάδα η πρόσληψη ήταν μεγαλύτερη των 2.7g ημερησίως και στην άλλη μικρότερη των 2.7g ημερησίως. Στις 11 μελέτες όπου οι ασθενείς με RA ή και με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου προσλάμβαναν περισσότερα από 2.7g ω-3 λιπαρών οξέων ημερησίως, είχαν πράγματι είχαν καλύτερη κλινική εικόνα από αυτούς στη μικρότερη δόση.

Οι Lee και συνεργάτες²² το 2012 ακολούθησαν το ίδιο πρότυπο μετα-ανάλυσης, παραθέτοντας πλέον μόνο μελέτες με RA και με πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μεγαλύτερη ή ίση προς 2.7g ανά ημέρα. Ως ελάχιστη διάρκεια πρόσληψης ορίστηκαν οι 3 μήνες. Στη μετα-ανάλυση περιελήφθησαν 10 κλινικές δοκιμές με 183 ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης και 187 στην ομάδα ελέγχου. Το σημαντικότερο εύρημα της μελέτης ήταν ότι η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μειώνει σημαντικά την πρόσληψη NSAID. Ο αριθμός των ευερέθιστων αρθρώσεων, η διάρκεια της πρωινής ακαμψίας, ο αριθμός των πρησμένων αρθρώσεων και η φυσική κατάσταση των ασθενών φαίνεται να βελτιώνεται χωρίς όμως να φτάνει σε στατιστική σημαντικότητα. Οι ερευνητές αποδίδουν την έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας στο γεγονός ότι η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε μελέτες μέχρι το 2005 και με αυστηρή επιλογή ορίου πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση²³ του 2012 μελετήθηκαν 23 άρθρα που είχαν δημοσιευθεί έως το 2009. Και εδώ οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η από του στόματος πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων ελαττώνει το οίδημα και τον πόνο στις αρθρώσεις, τη διάρκεια της πρωινής ακαμψίας, την ενεργότητα της νόσου και τη χρήση NSAID.

Στην παρούσα μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες μελέτες, στις οποίες δεν άλλαξε η φαρμακευτική αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, γεγονός που προσδίδει μεγαλύτερη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Οι κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρέπονταν αυτή η αλλαγή, δεν ήταν όμως στατιστικά σημαντική, συμπεριλήφθηκαν τελικά στη μετα-ανάλυση. Σε άλλη περίπτωση, η δοκιμή αποκλείστηκε. Στην παρούσα επιβεβαιώθηκαν ευρήματα προηγούμενων, όπως η βελτίωση της πρωινής ακαμψίας και η μείωση του αριθμού των ερεθισμένων αρθρώσεων, επιπρόσθετα όμως βρέθηκε σημαντική βελτίωση της ταχύτητας

καθίζησης, της κατάστασης γενικής υγείας-HAQ, της δύναμης κρατήματος και του δείκτη ενεργότητας της νόσου (RAI).

Εκτός από μείωση στην κλίμακα άλγους, βρέθηκε και σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων αίματος. Είναι η πρώτη μετα-ανάλυση που δείχνει ότι πρόληψη των ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να επηρεάσει ευμενώς το λιπιδαιμικό προφίλ και σε ασθενείς με RA. Είναι ήδη γνωστό πως τα ω-3 λιπαρά οξέα λειτουργούν ως προστατευτικά μόρια έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Εφόσον λοιπόν, η ρευματοειδής αρθρίτιδα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (CVD), φαίνεται πως τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο σε αυτή την ομάδα ασθενών, δηλαδή με RA.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη αποτελεί τη μοναδική μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει μελέτες με ασθενείς που δεν αλλάζουν τη φαρμακευτική τους αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Επιπρόσθετα, είναι η μόνη μετα-ανάλυση στην οποία μελετήθηκαν και οι δείκτες φλεγμονής, παρόλο που δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο μικρό αριθμό τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αποσκοπούν στην αξιολόγηση βιοδεικτών φλεγμονής, που όμως δεν είναι ειδικοί για τη νόσο. Από το σύνολο των αποτελεσμάτων επιβεβαιώνονται τα ευρήματα των προηγούμενων αναλύσεων, επιπλέον φαίνεται η επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στα λιπίδια του αίματος ασθενών με RA.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Centers for Disease Control and Prevention: Arthritis basics. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
2. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*;62:1576-82.
3. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*;278:369-95.
4. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
5. Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:943-67.
6. Information Sheet-Arthritis Australia 2014.
7. Chasens ER, Yang K. Insomnia and physical activity in adults with prediabetes. *Clin Nurs Res*;21:294-308.
8. Paparrigopoulos T, Tzavara C, Theleritis C, Psarros C, Soldatos C, Tountas Y. Insomnia and its correlates in a representative sample of the Greek population. *BMC Public Health*;10:531.
9. Cakirbay H, Bilici M, Kavakci O, Cebi A, Guler M, Tan U. Sleep quality and immune functions in rheumatoid arthritis patients with and without major depression. *Int J Neurosci* 2004;114:245-56.
10. Nicassio PM, Wallston KA. Longitudinal relationships among pain, sleep problems, and depression in rheumatoid arthritis. *J Abnorm Psychol* 1992;101:514-20.
11. Murphy LB, Sacks JJ, Brady TJ, Hootman JM, Chapman DP. Anxiety and depression among US adults with arthritis: prevalence and correlates. *Arthritis Care Res (Hoboken)*;64:968-76.
12. Driver HS, Taylor SR. Exercise and sleep. *Sleep Med Rev* 2000;4:387-402.
13. Passos GS, Poyares D, Santana MG, et al. Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. *Sleep Med*;12:1018-27.
14. Reid KJ, Baron KG, Lu B, Naylor E, Wolfe L, Zee PC. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Med*;11:934-40.
15. Yang PY, Ho KH, Chen HC, Chien MY. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother*;58:157-63.
16. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006853.
17. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*;72:1819-25.
18. Goksel Karatepe A, Gunaydin R, Turkmen G, Kaya T. Effects of home-based exercise program on the functional status and the quality of life in patients with rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. *Rheumatol Int*;31:171-6.
19. Fortin PR, Lew RA, Liang MH, et al. Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1379-90.
20. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:77-94.
21. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007;129:210-23.
22. Lee YH, Bae SC, Song GG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arch Med Res*;43:356-62.
23. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*;107 Suppl 2:S171-84.

24. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*;1851:469-84.
25. Park Y, Lee A, Shim SC, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. *J Nutr Biochem*;24:1367-72.
26. Caret, Denniston, Topping (2000). Αρχές & Εφαρμογές της Ανοργάνου, Οργανικής και Βιολογικής Χημείας. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, σελ. 707-730. ISBN 960-8122-43-0.
27. Wiktorowska-Owczarek A, Berezinska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med*;24:931-41.
28. Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, Leach C, Griffin BA, Millward DJ. Long-chain conversion of [13C]linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res* 2005;46:269-80.
29. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:605-14.
30. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum* 2008;59:1407-15.
31. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-72.
32. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493-9.
33. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr* 2002;76:326-30.
34. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009;136:4-16.
35. Rontoyanni VG, Sfrikakis PP, Kitis GD, Protogerou AD. Marine n-3 fatty acids for cardiovascular risk reduction and disease control in rheumatoid arthritis: "kill two birds with one stone"? *Curr Pharm Des*;18:1531-42.
36. Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil -- how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta*;1821:843-51.
37. European Food Safety Authority (EFSA), 2012, Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA), *EFSA Journal*, 10 (7):2815.
38. Das UN. Essential Fatty acids - a review. *Curr Pharm Biotechnol* 2006;7:467-82.
39. Le HD, Meisel JA, de Meijer VE, Gura KM, Puder M. The essentiality of arachidonic acid and docosahexaenoic acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:165-70.
40. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S-19S.
41. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21:495-505.
42. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9383-7.
43. Lawson JA, Kim S, Powell WS, FitzGerald GA, Rokach J. Oxidized derivatives of omega-3 fatty acids: identification of IPF3 alpha-VI in human urine. *J Lipid Res* 2006;47:2515-24.
44. Song WL, Paschos G, Fries S, et al. Novel eicosapentaenoic acid-derived F3-isoprostanes as biomarkers of lipid peroxidation. *J Biol Chem* 2009;284:23636-43.
45. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L84-9.
46. Gottlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JA. Fatty acids activate a chimera of the clofibrate acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:4653-7.

47. Krey G, Braissant O, L'Horsset F, et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol* 1997;11:779-91.
48. Clarke SD. The multi-dimensional regulation of gene expression by fatty acids: polyunsaturated fats as nutrient sensors. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:13-8.
49. Lapillonne A, Clarke SD, Heird WC. Polyunsaturated fatty acids and gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:151-6.
50. Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:155-64.
51. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:242-7.
52. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1520S-5S.
53. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;39:18S-32S.
54. Sharma AR, Sharma G, Lee SS, Chakraborty C. miRNA-Regulated Key Components of Cytokine Signaling Pathways and Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Med Res Rev*.
55. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R784-95.
56. Doss GP, Agoramoorthy G, Chakraborty C. TNF/TNFR: drug target for autoimmune diseases and immune-mediated inflammatory diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*;19:1028-40.
57. Molto A, Olive A. Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications. *Joint Bone Spine*;77:102-7.
58. Kim GW, Lee NR, Pi RH, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res*;38:575-84.
59. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, et al. Effect of fish oil on neutrophil chemiluminescence induced by different stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:877-80.
60. Reed GW, Leung K, Rossetti RG, Vanbuskirk S, Sharp JT, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with marine and botanical oils: an 18-month, randomized, and double-blind trial. *Evid Based Complement Alternat Med*;2014:857456.
61. Das Gupta AB, Hossain AK, Islam MH, Dey SR, Khan AL. Role of omega-3 fatty acid supplementation with indomethacin in suppression of disease activity in rheumatoid arthritis. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2009;35:63-8.
62. Lee AL, Park Y. The association between n-3 polyunsaturated fatty acid levels in erythrocytes and the risk of rheumatoid arthritis in Korean women. *Ann Nutr Metab*;63:88-95.
63. Sperling RI, Weinblatt M, Robin JL, et al. Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:988-97.
64. Ghorbanihaghjo A, Kolahi S, Seifirad S, et al. Effect of fish oil supplements on serum paraoxonase activity in female patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomized controlled trial. *Arch Iran Med*;15:549-52.
65. Kolahi S, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh S, et al. Fish oil supplementation decreases serum soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*;43:576-80.
66. Kremer JM, Bigauoette J, Michalek AV, et al. Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1985;1:184-7.
67. Dawczynski C, Schubert R, Hein G, et al. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2009;101:1517-26.
68. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, et al. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:665-9.

69. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005;21:131-6.
70. Sundrarjun T, Komindr S, Archararit N, et al. Effects of n-3 fatty acids on serum interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and soluble tumour necrosis factor receptor p55 in active rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2004;32:443-54.
71. Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, et al. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:839-45.
72. Volker D, Fitzgerald P, Major G, Garg M. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2343-6.
73. Dawczynski C, Hackermeier U, Viehweger M, Stange R, Springer M, Jahreis G. Incorporation of n-3 PUFA and gamma-linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis--a randomized controlled human intervention trial. *Lipids Health Dis*;10:130.
74. Kremer JM, Lawrence DA, Pettillo GF, et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum* 1995;38:1107-14.
75. Lau CS, McLaren M, Belch JJ. Effects of fish oil on plasma fibrinolysis in patients with mild rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:87-90.
76. Nordstrom DC, Honkanen VE, Nasu Y, Antila E, Friman C, Kontinen YT. Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed. *Rheumatol Int* 1995;14:231-4.
77. Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y, Dequeker J. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum* 1994;37:824-9.
78. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis--a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1993;32:982-9.
79. Nielsen GL, Faarvang KL, Thomsen BS, et al. The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial. *Eur J Clin Invest* 1992;22:687-91.
80. Kjeldsen-Kragh J, Lund JA, Riise T, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1531-6.
81. Espersen GT, Grunnet N, Lervang HH, et al. Decreased interleukin-1 beta levels in plasma from rheumatoid arthritis patients after dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Rheumatol* 1992;11:393-5.
82. Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A, Seiving B, Akesson B. Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double-blind, controlled study. *Scand J Rheumatol* 1992;21:178-85.
83. Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, van Rijswijk MH. Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1416-9.
84. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990;33:810-20.
85. van der Tempel H, Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, van Rijswijk MH. Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990;49:76-80.
86. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Ann Rheum Dis*;74:89-95.
87. Bahadori B, Uitz E, Thonhofer R, et al. omega-3 Fatty acids infusions as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;34:151-5.
88. Magaro M, Altomonte L, Zoli A, et al. Influence of diet with different lipid composition on neutrophil chemiluminescence and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:793-6.

89. Cleland LG, French JK, Betts WH, Murphy GA, Elliott MJ. Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1471-5.
90. Adam O, Beringer C, Kless T, et al. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003;23:27-36.
91. Tulleken JE, van Rijswijk MH. [Fish oil in the treatment of patients with rheumatoid arthritis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:1875-7.
92. Belch JJ, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock RD. Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:96-104.
93. Caughey GE, James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients. *Complement Ther Med*;18:171-4.
94. Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids* 2006;41:29-34.
95. Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, et al. Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann Intern Med* 1987;106:497-503.
96. Hansen GV, Nielsen L, Kluger E, et al. Nutritional status of Danish rheumatoid arthritis patients and effects of a diet adjusted in energy intake, fish-meal, and antioxidants. *Scand J Rheumatol* 1996;25:325-30.
97. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil. *Br J Rheumatol* 1994;33:847-52.
98. Byars ML, Watson J, McGill PE. Blackcurrant seed oil as a source of polyunsaturated fatty acids in the treatment of inflammatory disease. *Biochem Soc Trans* 1992;20:139S.
99. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Fforre O. Diet therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1992;339:250.
100. Singh G, Chandra RK. Fish oils in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1988;108:904-5.
101. Darlington LG, Ramsey NW, Mansfield JR. Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1986;1:236-8.
102. Panush RS. Nutritional therapy for rheumatic diseases. *Ann Intern Med* 1987;106:619-21.